

EDTA - stabile Serumparaoxonaseaktivität bei Griechen

Vorgelegt

von

Josef Heimler

aus

Obertraubling

1983

Diss. Erlangen





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0053

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

EDTA-STABILE SERUMPARAOXONASEAKTIVITÄT

BEI GRIECHEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Josef Heimler

aus

Obertraubling

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent : Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 05.09.1983

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite:</u>
I. EINLEITUNG	3
II. CHEMIE, BIOCHEMIE UND TOXIKOLOGIE VON E 605 und E 600	4
III. PHYSIOLOGISCHE SUBSTRATE DER PARAOXONASE	7
IV. ALTERNATIVE SUBSTRATE DER PARAOXONASE	13
V. HEMMSTOFFE DER PARAOXONASE	17
VI. ISOENZYME DER PARAOXONASE	19
VII. GENETISCHE GRUNDLAGEN DER AKTIVITÄTS- VERTEILUNG DER PARAOXONASE	22
VIII. MESSMETHODE	27
IX. EIGENE FRAGESTELLUNG	29
X. PERSONENBESCHREIBENDE UND BEVÖLKERUNGS- STATISTISCHE DATEN DER GRIECHISCHEN STICHPROBE	
1. Volkszugehörigkeit und geographische Herkunft	31
2. Alter und Geschlecht	36
3. Blutgruppen und Rhesusfaktoren	39
XI. EIGENE ERGEBNISSE: VERTEILUNG DER EDTA. STABILEN RESTAKTIVITÄT R IN DER GRIE- CHISCHEN STICHPROBE	41
XII. PRÜFUNG VON UNTERSCHIEDEN	
1. Vergleich zwischen den Geschlechtern	45
2. Vergleich zwischen den Herkunfts- regionen	46
3. Vergleich zwischen den Blutgruppen	48
4. Vergleich zwischen Rh-positiven und rh-negativen Probanden	48

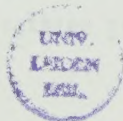
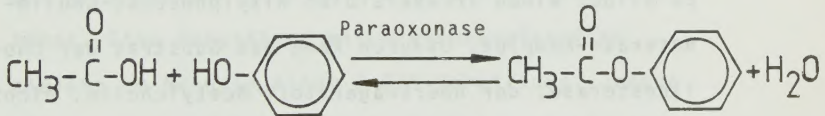
	<u>Seite:</u>
5. Vergleich zwischen den in Deutsch- land und den in Griechenland entnom- menen Blutproben	49
XIII. PRÜFUNG VON ZUSAMMENHÄNGEN	
1. Zusammenhang zwischen Alter und Rest- aktivität R	51
2. Zusammenhang zwischen Gesamtaktivität G und Restaktivität R	58
3. Zusammenhang zwischen EDTA-hemmbarer Aktivität D und EDTA-stabiler Rest- aktivität R	62
XIV. ERGEBNISDISKUSSION	
1. Allgemeine Ergebnisdarstellung	68
2. Populationsgenetische Deutung	69
3. Anregung weiterführender Untersuchungen	71
XV. ZUSAMMENFASSUNG	72
XVI. LITERATUR	73
XVII. MESSWERTEANHANG	82

I. E I N L E I T U N G

Die P a r a o x o n a s e , der Gegenstand meiner Arbeit, ist eine Carboxylester-Hydrolase, die im Serum vieler Tierspezies und auch des Menschen vorkommt.

Ihre systematische Codenummer nach der Internationalen Enzymnomenklatur lautet EC 3.1.1.2 , das heißt, es handelt sich um ein Enzym, das eine Veresterung von Carboxysäuren mit aromatischen Alkoholen (oder die Hydrolyse solcher Ester) zu katalysieren vermag.

Beispiel der chemischen Reaktion:



II. C H E M I E , B I O C H E M I E U N D

T O X I K O L O G I E V O N E 605

U N D E 600

E 605 (= Thiophosphorsäure-0,0-diäthyl-0-p-nitrophenylester = Nitrostigmin) ist ein Insektizid aus der Gruppe der organischen Phosphorsäureester.

Der Mensch kann E 605 durch den Magen-Darm-Trakt, über die Atemwege und durch die benetzte Haut aufnehmen. Das unveränderte E 605 ist für den Menschen wenig giftig. Jedoch wird es im Organismus zum giftigen E 600 (= Phosphorsäure-0,0-diäthyl-0-p-nitrophenylester = Paraoxon) umgewandelt, indem die -P=S-Verbindung zu einer -P=O-Verbindung desulfuriert wird. (Vgl. Abbildung 1)

E 600 ist ein nonkompetitiver Cholinesterasehemmstoff. Es bildet einen irreversiblen Alkylphosphat-Cholinesterase-Komplex. Dadurch kann das Substrat der Cholinesterase, der Überträgerstoff Acetylcholin, nicht mehr hydrolysiert werden und häuft sich an den cholinergen Synapsen an. Cholinerge Synapsen kommen in den motorischen Endplatten, im postganglionären

Parasympathikus, bei den vegetativen sympathischen und parasympathischen Neuronen sowie im Zentralnervensystem vor.

Entsprechend ihrem Wirkmechanismus zeigt eine E 605-Vergiftung muskarinartige und nikotinartige Symptome: Muskarinartige Symptome durch Erregung des postganglionären Parasympathikus: Speichelfluß, Miosis, intestinale und bronchiale Krämpfe, Bradykardie etc.

Nikotinartige Symptome an den motorischen Endplatten: Zunächst Erregung, später Hemmung der Muskelbeweglichkeit, Myoklonismen, fibrilläres und fascikuläres Muskelzittern. Nikotinartige ZNS-Wirkung: Benommenheit, Konzentrationsschwäche, verwachsene Sprache, Ataxie, Cheyne-Stokes-Atmung, Krampfanfälle etc.

Andere Alkylphosphate, die die Cholinesterase hemmen, sind zum Beispiel Tabun, Sarin und Soman, die als Nervenkampfstoffe wehrmedizinische Bedeutung haben. Eine Vergiftung mit Nervenkampfstoffen gleicht im Prinzip einer E 605-Vergiftung, jedoch gibt es Unterschiede bezüglich Wirkungseintritt, Reversibilität und Aufnahmeweg des Giftstoffes (Matousek und Tomecek, 1965).

Den Stoffwechsel von Parathion zeigt Abbildung 1 auf Seite 6.

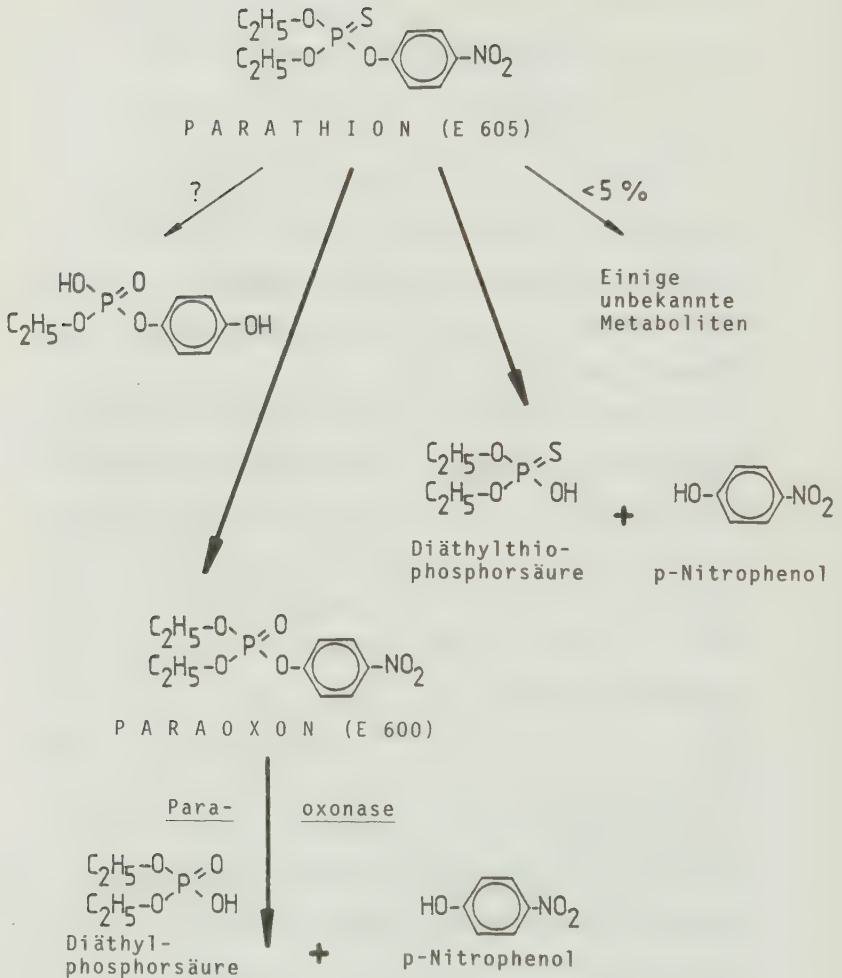


Abbildung 1:

Stoffwechsel von E 605 und E 600 im Warmblüter

(Gezeichnet nach Neal, 1971; Poore und Neal, 1972)

III. P H Y S I O L O G I S C H E S U B S T R A T E

D E R P A R A O X O N A S E

An Verbindungen, die a r o m a t i s c h e A l -
k o h o l g r u p p e n aufweisen, kommen im mensch-
lichen Organismus neben biogenen Aminen - wie DOPA,
Dopamin, Serotonin - vor allem die A m i n o s ä u -
r e T y r o s i n in freier Form und als Baustein
der Aminosäurenkette von Proteinen vor.

Menschliches S e r u m a l b u m i n macht etwa
53 % der menschlichen Serumproteine aus. (Karlson,
1961) Es hat ein Molekulargewicht von etwa 69.000,
entsprechend etwa 570 Aminosäuren und enthält etwa
5 % Tyrosin; das sind etwa 28 Tyrosinbausteine pro
Albuminmolekül. An diese Tyrosinseitenketten und
andere reaktive Gruppen können Zwischenprodukte des
Stoffwechsels, Gifte, Medikamente, ausscheidungs-
pflichtige Substanzen etc. reversibel gebunden wer-
den. So kann das Albumin für diese Verbindungen
Transport- und Vehikelfunktion erfüllen.

Neben der Essigsäure und anderen kurzkettigen Carboxy-
säuren gehören die (mittel- und langkettigen)
F e t t s ä u r e n zu den wichtigsten C a r b o x y -

s ä u r e n im menschlichen Stoffwechsel.

Freie Fettsäuren entstehen sowohl im Fettgewebe als auch intravasal durch Hydrolyse von Triglyceriden.

Sie sind hydrophob und müssen zum Zwecke des Transports im Blut durch reversible Bindung an Proteine hydrophil und damit transportfähig gemacht werden.

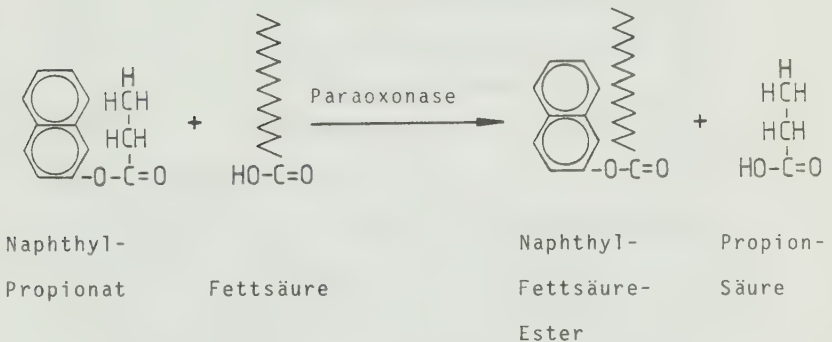
(Horstmann, o.J.)

Lochner und Nasseri (1960) konnten nach Fettinfusion in der isoliert durchbluteten Hundelunge eine erhöhte Konzentration von freien Fettsäuren beobachten. Beim in-vivo-Versuch trat dieser Befund nicht auf.

Die Autoren folgerten daraus: Die freien Fettsäuren werden aus Triglyceriden oder Lipoproteinen durch die Lipoproteidlipase freigesetzt. Unmittelbar danach werden sie von der Paraoxonase an aromatische Alkoholgruppen der Serumeiweiße esterartig gebunden und können deshalb rasch abtransportiert werden. Daher erhöht sich ihre Konzentration am Ort ihres Entstehens nicht.

Augustinsson und Henricson (1965) stellten einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg freier Fettsäuren im Hungerzustand und dem gleichzeitigen Anstieg

der Serumparaoxonaseaktivität fest. Ihrer Meinung nach besteht die p h y s i o l o g i s c h e F u n k t i o n der Paraoxonase in der Veresterung (mittel- bis langkettiger) freier Fettsäuren mit den aromatischen Alkoholgruppen der Tyrosinseitenketten der Serumeiweiße und besonders des Albumins. Pilz und Hörlein (1964) konnten β -Naphthylpropionat in vitro mit verschiedenen Carboxysäuren - von Essigsäure mit zwei C-Atomen bis Stearin- oder Ölsäure mit achtzehn C-Atomen - durch die Serumparaoxonase umestern.



Wenn die links stehenden Ausgangsverbindungen im Molverhältnis 1:1 vorhanden waren, dann verlief die Reaktion nahezu vollständig in Richtung der rechts

stehenden Reaktionsprodukte; d.h., es fand eine vollständige Veresterung der langkettigen Fettsäure und eine vollständige Freisetzung der kurzkettigen Propionsäure statt.

Diese in-vitro-Befunde und in-vivo-Zusammenhänge bestätigten die von Pilz und Hörlein (1964) aufgestellte Theorie, daß die p h y s i o - l o g i s c h e F u n k t i o n der Paraoxonase in der Veresterung von Fettsäuren mit Tyrosinseitenketten des Serumalbumins anzunehmen ist.

Die Tyrosinseitenketten dürften am Serumalbumin-Molekül mehrheitlich in acetylierter Form vorliegen. Die Serumparaoxonase spaltet Essigsäure ab und verestert die Tyrosinseitenketten dafür mit Fettsäuren. Streng genommen handelt es sich bei der physiologischen Reaktion der Serumparaoxonase also nicht um eine H y d r o l y s e , sondern um einen Substrattausch, also eine U m e s t e r u n g .

Falls jedoch keine freie Fettsäure zur Umesterung zur Verfügung steht, muß sich die von der Paraoxonase katalysierte Reaktion auf die Hydrolyse des vorliegenden aromatischen Esters beschränken.

Diese letztere Reaktion wird unter anderem in der Methode zur Aktivitätsbestimmung der Paraoxonase

nach Krisch (1968) angewandt.

Demgegenüber muß für die physiologische Funktion der Paraoxonase folgendes festgehalten werden: Die Serumparaoxonase ist ein Enzym des F e t t s t o f f w e c h s e l s. Ihre physiologische Reaktion ist die Umesterung von acetylierten Tyrosinseitenketten des Serumalbumins mit freien Fettsäuren. Diese reversible Bindung an das Serumalbumin bewirkt, daß die hydrophoben Fettsäuren vom Ort ihres Entstehens durch das hydrophile Milieu des Blutes a b t r a n s p o r t i e r t werden können.

Die physiologische Reaktion der Serumparaoxonase wird in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

Mengenschätzung:

100 ml Humanserum enthalten 3,7 g Albumin mit etwa 9×10^{20} Tyrosinseitenketten, an die bis zu $1,5 \times 10^{-3}$ Mol Fettsäure gebunden werden können; das entspricht zum Beispiel 0,4 g Palmitinsäure.

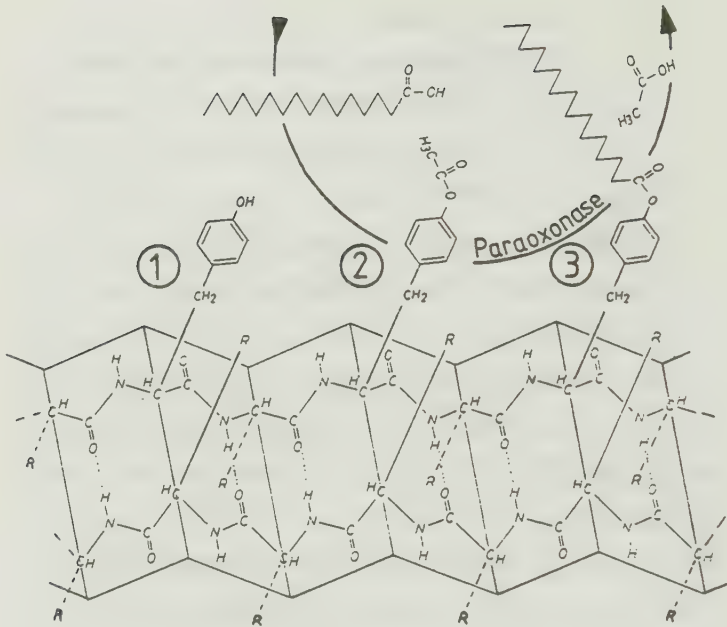


Abbildung 2:

Ein Ausschnitt aus der Sekundärstruktur des Albumins.
Umesterung einer acetylierten Tyrosinseitenkette mit
einer langkettigen Fettsäure durch die Paraoxonase.
Erläuterung:

Bei (1) ist eine Tyrosinseitenkette dargestellt.
(2) zeigt eine acetylierte Tyrosinseitenkette und
freie Palmitinsäure.
Bei (3) ist die Essigsäure durch die Palmitinsäure er-
setzt worden (durch Enzymwirkung der Paraoxonase); die
Essigsäure wurde dadurch frei.
R = Seitenketten anderer Aminosäuren.

IV. ALTERNATIVE SUBSTRATE DER

PARAOXONASE

Im Gegensatz zu den physiologischen Substraten waren und sind in der Paraoxonaseforschung *a n d e r e* *S u b s t r a t e* gebräuchlich:

Von Aldridge (1953 a) stammt die erste Definition einer 'A- und B-Esterase' des Kaninchenserums, von denen beide *p - N i t r o p h e n y l a c e t a t* hydrolysieren. Die 'A-Esterase' wird im Gegensatz zur 'B-Esterase' nicht durch den Phosphorsäureester E 600 (=Paraoxon) gehemmt.

Mounter und Whittaker (1953) nannten die A-Esterase des Humanserums 'aromatische Esterase', da sie *P h e - n y l e s t e r* hydrolysiert, und die B-Esterase 'Ali-Esterase', da sie auch *a l i p h a t i s c h e* *E s t e r* zu hydrolysieren vermag.

Der Name 'Paraoxonase', der in dieser Arbeit grundsätzlich verwendet werden soll, stammt von Aldridge (1953 b) und ist ein Synonym für die A-Esterase des Serums verschiedener Säuger und des Menschen, die nicht nur *r e s i s t e n t* gegen Paraoxon ist, sondern diesen Phosphorsäureester sogar *h y d r o -*

l y s i e r t.

Augustinsson und Ekedahl (1962) führten für die A-Esterase (= aromatische Esterase = Paraoxonase) des menschlichen Serums den Begriff 'Arylesterase' ein, da sie auch Ester mit zwei aromatischen Ringen, wie Naphthyl- und Indoxylester, also A r y l - e s t e r , spaltet, nicht jedoch Ester von aliphatischen Alkoholen und des Cholins.

In derselben Bedeutung verwendet auch Pilz (1962 a) den Begriff 'Arylesterase I' für ein gegen E 605 resistentes Enzym des menschlichen Serums, das Ester von aromatischen Alkoholen und Carboxysäuren spaltet (Carboxysäuren von 2 bis 8 C-Atomen, Phenyl-, o-Nitrophenyl-, p-Nitrophenyl-, β -Naphthylalkohol). Als 'Arylesterase II' bezeichnet er das durch E 605 hemmbare Serumenzym.

Zur Untersuchung der 'Arylesterase I' (=Paraoxonase) kann man daher Serum unter Zusatz von E 605 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnen. Da alle anderen Esterasen durch E 605 vollständig gehemmt werden, erhält man ein Serumpräparat, in dem nur mehr die Paraoxonase esteratisch wirksam ist.

E 605 (= Parathion) wird von der Paraoxonase nicht

hydrolysiert, jedoch E 600 (= Paraoxon) (Pilz, 1962 b; Geldmacher-v.Mallinckrodt et al., 1973 b).

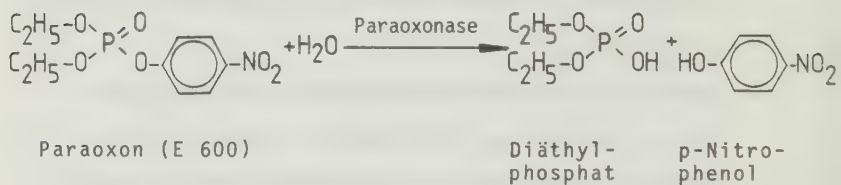
Nach Pilz, Stelzl und Johann (1968) ist die Resistenz gegen Paraoxon Voraussetzung für die Zuordnung eines Enzyms zum Paraoxonase-System (EC 3.1.1.2).

EC 3.1.1.2 kennzeichnet Enzyme, die Tyrosin-O-Ester, Phenyl- und Naphthylester hydrolysieren, sowie kurzkettige gegen langkettige Fettsäuren an aromatischen Alkoholen umestern.

Von den meisten Autoren wird P h e n y l a c e - t a t als Substrat der Paraoxonase genannt; auch in der Internationalen Enzymnomenklatur wird dieses Substrat für das Enzym EC 3.1.1.2 angeführt, da es von allen unphysiologischen Substraten die schnellste Umsatzgeschwindigkeit aufweist.

Bei der photometrischen Messung der Paraoxonase-aktivität nach Krisch (1968), die auch ich bei der Untersuchung meiner Seren durchführte, wird das Substrat P a r a o x o n (= E 600) in Diäthylphosphorsäure und p-Nitrophenol gespalten. Letztere Substanz extinguiert langwelliges UV-Licht und ist deshalb in einem einfachen photometrischen Ansatz quantitativ meßbar.

Chemische Reaktion bei der photometrischen Messung
der Paraoxonaseaktivität nach Krisch (1968):



V. H E M M S T O F F E D E R P A R A O X O N A S E

Auffallend ist, daß gerade 'klassische' Enzymhemmstoffe, wie Prostigmin, Eserin oder Parathion, die Paraoxonase nicht hemmen können (Pilz, 1962 b).

Zahlreiche Substanzen, die a r o m a t i s c h e Strukturen enthalten, unter anderem Barbitol, Atropin, Naphazolin und Chlorpromazin, wirken jedoch als kompetitive Hemmer der Paraoxonase (Marton und Kalow, 1960).

Weitere Paraoxonasehemmer sind A c e t o n (Aldridge, 1954) und Verbindungen, die S H - G r u p p e n enthalten (Erdös, Debay und Westerman, 1959).

Augustinsson (1961) unterschied die Wirkung verschiedener zwei- und dreiwertiger M e t a l l i o n e n auf die Paraoxonase: Er zählte Mg, Sr, Ba, La, Mn, Co, Ni, Cu, Ag und Hg zu den Hemmern, während Ca-Ionen Aktivatoren der Paraoxonase sind.

Zum Zwecke der Gerinnungshemmung verwendeten Erdös, Debay und Westerman (1959) Blutproben mit EDTA-Zusatz. Überraschenderweise wurde dadurch die Paraoxonase gehemmt. Marton und Kalow (1960) hoben die Hemmwirkung von EDTA durch Zufuhr von Ca-Ionen wieder auf.

Offensichtlich benötigt die Paraoxonase für ihre katalytische Funktion freie Ca-Ionen. Bei EDTA-Zusatz bilden sich Ca-EDTA-Chelatkomplexe, so daß keine freien Ca-Ionen zur Verfügung stehen. Erdös, Debay und Westerman (1960) haben erstmals die chelatbildende Eigenschaft des EDTA, die zur Bindung der Ca-Ionen führt, auch für die Hemmung der Paraoxonase verantwortlich gemacht. (Vgl. Abbildung 3).

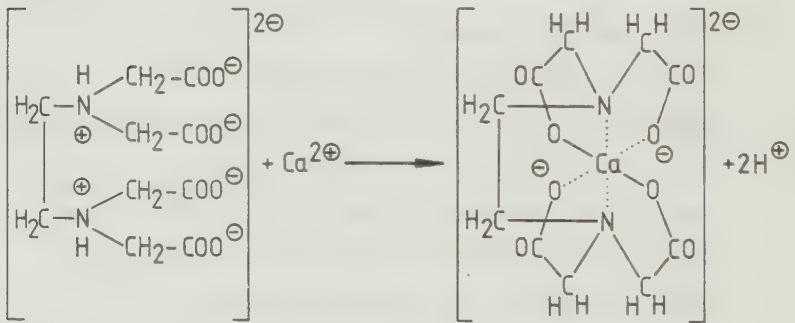


Abbildung 3:

Bildung eines Ca-EDTA-Chelatkomplexes

(gezeichnet nach einer Abbildung aus Jander und Blasius, 1980)

VI. ISOENZYM E D E R P A R A O X O N A S E

Es erwies sich jedoch nur ein Teil der Paraoxonase-Aktivität als Ca-Ionen-abhängig: Nach EDTA-Zusatz verbleibt eine - offenbar nicht Ca-Ionen-abhängige - geringe Restaktivität, wie bereits Erdös und Boggs (1961) feststellen konnten.

Diese Unterscheidung zweier Paraoxonase-Typen wurde von Björklund, Paulsson und Ekberg (1962) bestätigt: Sie konnten menschliche Paraoxonase elektrophoretisch in ein EDTA-empfindliches und ein EDTA-resistentes Isoenzym trennen.

An deutschen Probanden wurde dieser Zusammenhang von Hechtel (1980) genauer untersucht: Zusatz von 10^{-3} Mol EDTA zum Meßansatz nach Krisch (1968) bewirkt einen Abfall der Paraoxonase-Aktivität auf etwa die Hälfte bis ein Zwanzigstel. Während sich bei der Paraoxonase-Gesamtaktivität Personen mit niedrigen (unter 190 U/l), mittleren (190 bis 350 U/l) und hohen (über 350 U/l) Werten unterscheiden lassen, liegen die Meßwerte nach EDTA-Zusatz einheitlich in einem sehr niedrigen Bereich von 20 bis 45 U/l. Diese Befunde legen den Schluß nahe, daß mindestens z w e i I s o e n z y m e der Paraoxonase existieren,

die nach folgenden Gesichtspunkten unterschieden werden können:

Die Gesamtaktivität G ist im photometrischen Verfahren nach Krisch (1968) meßbar. Im westdeutschen Untersuchungskollektiv weist diese Größe eine mehrgipfelige Verteilung auf (Geldmacher-v.Mallinckrodt et al., 1969). Untersuchungen von Playfer et al. (1976) ergaben bei Briten und Indern eine ähnliche Aktivitätsverteilung der Gesamtaktivität G. Bei nichteuropiden Völkern, wie Malaien, Chinesen und Afrikanern fand sich eine Verteilung mit weniger gut voneinander abgrenzbaren Gruppen.

Wird dem Ansatz nach Krisch (1968) EDTA zugesetzt, so mißt man die nicht Ca-Ionen-abhängige Restaktivität R; das Paraoxonase-Isoenzym, das ihr entspricht, hat nach ersten Untersuchungen von Hechtel (1980), Omuro (1980) und Hieronimus (1981) eine eingipfelige Aktivitätsverteilung.

Das andere Isoenzym, das von Ca-Ionen abhängig ist, läßt sich nicht direkt messen, sondern muß als Differenz D aus der Gesamt- und der Restaktivität berechnet werden ($D = G - R$). Da das Isoenzym D den Hauptanteil an der Gesamtaktivität G stellt, dürfte seine Verteilung bei Europiden ebenfalls mehrgipfe-

lig sein.

Schematische Darstellung dieser Unterscheidung in der Abbildung 4.

G	G E S A M T - A K T I V I T Ä T Mindestens zwei Isoenzyme Meßbar im photometrischen Ansatz nach Krisch Mehrgipfelige Verteilung bei Europiden	D	E D T A - L A B I L E A K T I V I T Ä T Ca-Ionen-abhängig Hemmbar durch EDTA Kann berechnet werden : $D = G - R$ "Differenzaktivität"
		R	R E S T - A K T I V I T Ä T Nicht Ca-Ionen-abhängig Nicht hemmbar durch EDTA Meßbar durch Zugabe von EDTA zum Ansatz nach Krisch Eingipfelige Verteilung

Abbildung 4:

Die Paraoxonase-Gesamtaktivität G kann in mindestens zwei Isoenzyme D und R zerlegt werden.

Weitere Erläuterungen im Text.

VII. GENETISCHE GRUNDLAGEN DER

AKTIVITÄTSVERTEILUNG DER

PARAOXONASE

1. Gesamtaktivität G :

Da die Gesamtaktivität G bei Europiden gut unterscheidbare Ausprägungsgrade zeigt, liegt es nahe, dafür eine genetische Verursachung anzunehmen.

Krisch (1968) fand mit der Methode des direkten photometrischen Tests eine zweigipfelige Verteilung von G, die er als Summenverteilung zweier sich überlappenden, genetisch bestimmter Populationen deutete.

Dagegen war die von Geldmacher-v.Mallinckrodt et al., (1969) gefundene Verteilung dreigipfelig. Diese Autoren verwendeten zwar eine andere Meßmethodik als Krisch (1968), nämlich die Anti-ChE-Technik; die Ergebnisse dieser Meßmethode korrelieren jedoch hochsignifikant ($r = 0,82$) mit den Ergebnissen der Methode nach Krisch (Geldmacher-v.Mallinckrodt et al., 1972) und sind somit gegenseitig vergleichbar.

So konnten denn auch Geldmacher-v.Mallinckrodt et al.,

(1979) ihre frühere Aussage an einem sehr großen (n = 800) westdeutschen Kollektiv bestätigen: 57,9 % der Probanden haben eine niedrige, 36,1 % eine mittlere und 6 % eine hohe Paraoxonase-Aktivität.

Diese dreigipfelige Verteilung und Ergebnisse von Familienuntersuchungen an 100 Familien mit 180 Kindern (Geldmacher-v.Mallinckrodt et al., 1973 a) deuten auf ein **Z w e i - A l l e l e - M o d e l l** mit i n t e r m e d i ä r e m E r b g a n g hin; die Hardy-Weinberg'sche Regel der Populationsgenetik ist für die genannten Verteilungswerte erfüllt (Dumbach, 1976; Geldmacher-v.Mallinckrodt et al., 1979).

Eine zweigipfelige Aktivitätsverteilung der Paraoxonase wurde von Zech und Zürcher (1974) bei Westdeutschen und von Playfer et al. (1976) bei Briten und Indern bestätigt. Diese Autoren unterstützten daher ein Zwei-Allele-Modell mit dominant-rezessivem Erbgang.

Bei anderen ethnischen Gruppen (Malaien, Nigerianern, Chinesen und Kenianern) ließen sich keine Phänotypen im Sinne einer zweigipfeligen Verteilung abgrenzen (Playfer et al., 1976).

Auch die bei Japanern gefundene Verteilung ist we-

der zwei- noch dreigipfelig (Omuro, 1980).

2. EDTA-stabile Restaktivität R :

Über den Erbgang der EDTA-stabilen Restaktivität R liegen keine Aussagen vor. Jedoch ist offensichtlich kein Polymorphismus wie bei der Gesamtaktivität G zu finden. Anscheinend stellt die EDTA-stabile Restaktivität R der Paraoxonase eine allen Menschen gemeinsame enzymatische Grundausrüstung dar. Die Höhe ihrer katalytischen Aktivität ist anscheinend nicht erblich determiniert, sondern schwankt mit der allgemeinen Eiweißsyntheseleistung des Organismus und besonders der Leber.

Wie bei anderen Stoffwechselgrößen, die allen gesunden Menschen gemeinsam sind (zum Beispiel Nüchternblutzucker, Aktivität der Serumtransaminasen etc.), sollte man auch bei der EDTA-stabilen Restaktivität R eine Normalverteilung (= eingipfelig) erwarten.

Omuro (1980) hat für ein kleines Kollektiv (n = 35) gesunder Japaner die EDTA-stabile Restaktivität R der Paraoxonase bestimmt. Das von ihm angegebene Histogramm läßt sich mit einer Normalverteilung vereinbaren (Vgl. Abbildung 5).

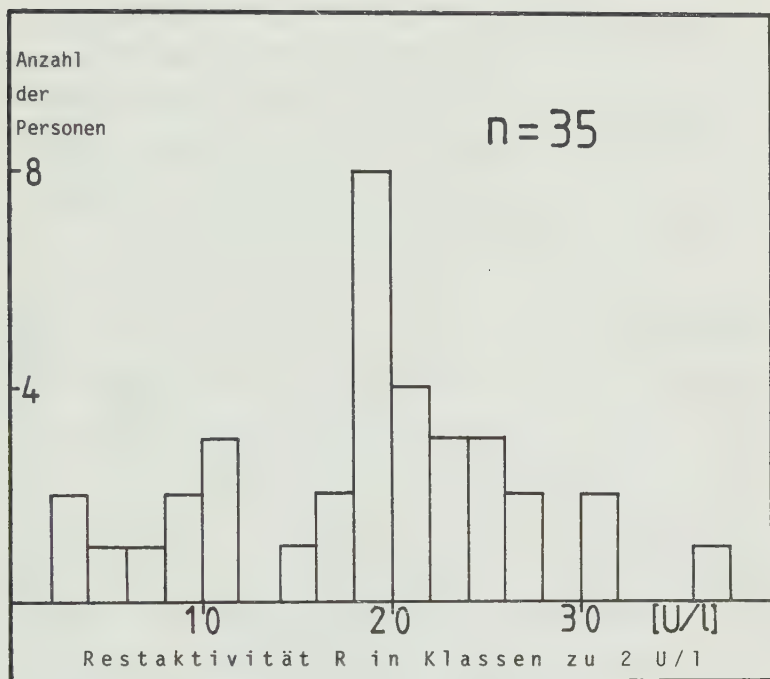


Abbildung 5:

Verteilung der EDTA-stabilen Restaktivität R
der Paraoxonase bei 35 gesunden Japanern.

(Gezeichnet nach einer Abbildung aus Omuro, 1980)

An 162 Vietnamesen überwiegend chinesischer Abstammung prüfte Hieronymus (1981) eine Korrelation zwischen EDTA-hemmbarer und EDTA-stabiler Serumpa-oxonase-Aktivität. Für die EDTA-stabile Restaktivität R fand sie eine eingipfelige Verteilung, die recht gut einer Normalverteilung entspricht (Abbildung 6). Eine Korrelation zwischen Gesamtaktivität G und Restaktivität R konnte sie nicht feststellen.

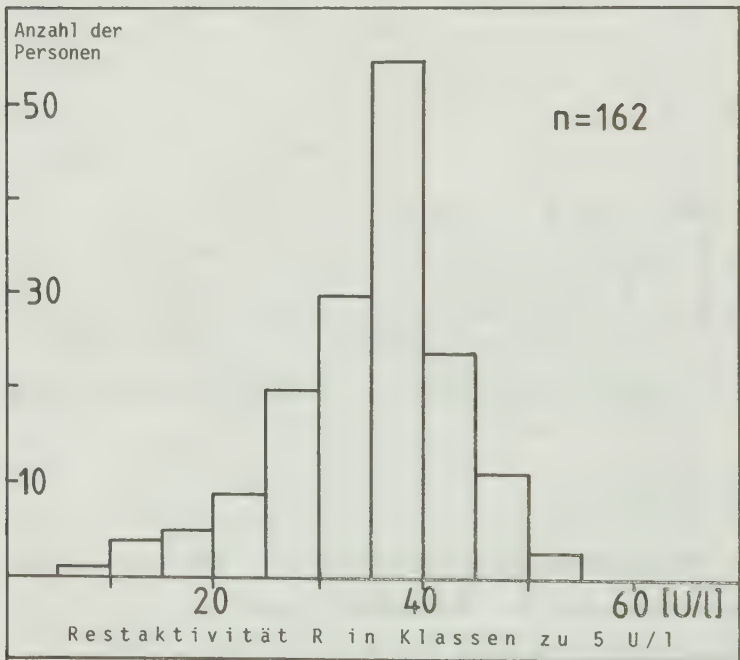


Abbildung 6:

Verteilung der EDTA-stabilen Restaktivität R der Paraoxonase bei 162 Vietnamesen.

(Gezeichnet nach einer Abbildung aus Hieronymus, 1981)

VIII. MESSMETHODE

Zur Messung der enzymatischen Aktivität der Serum-paraoxonase habe ich die bewährte und einfache photometrische Methode nach Krisch (1968) herangezogen. Sie beruht auf der chemischen Reaktion, die im Abschnitt IV beschrieben wurde. (Vgl. S. 16)

In eine Küvette werden Paraoxon-Lösung, das Serum und zur Stabilisierung des pH-Optimums ein Puffer pipettiert. Die im Serum enthaltene Paraoxonase hydrolysiert das Paraoxon zu p-Nitrophenol und Diäthylphosphorsäure. Je höher die Paraoxonase-Aktivität ist, desto mehr p-Nitrophenol wird in der Reaktionszeit (3 Minuten) freigesetzt. Die Verbindung p-Nitrophenol extingiert langwelliges UV-Licht (405 nm). Die Extinktionsdifferenz ist ein proportionales Maß für die Paraoxonase-Aktivität. Allerdings habe ich den Ansatz nach Krisch (1968) unter Zusatz von 10^{-3} Mol EDTA durchgeführt.

Photometrische Meßmethoden sind ein weitverbreitetes Laboratoriumsverfahren in der Medizin. Die meisten für die Klinik wichtigen Laborwerte werden photometrisch bestimmt. Bei enzymatischen Bestimmungen wird ein Variationskoeffizient von 10% für

ausreichend gehalten (Rick, 1974).

Der Variationskoeffizient ist das prozentuale Verhältnis der Standardabweichung zum Mittelwert einer Verteilung:

$$V = 100 \cdot \frac{SA}{M}$$

V = Variationskoeffizient
SA = Standardabweichung
M = Mittelwert

Zur P r ä z i s i o n s k o n t r o l l e habe ich Messungen an meinem eigenen Serum durchgeführt:

Bei zehnmaliger Messung meines Eigenserums an einem Labortag unmittelbar hintereinander (=Präzision in der Serie) lagen alle Werte innerhalb eines Bereiches von 88 % bis 116 % des Mittelwertes; der Variationskoeffizient betrug 8 %.

Für die Präzision von Tag zu Tag habe ich dasselbe eingefrorene und wiederaufgetaute Serum an jedem Labortag mit jeder möglichen Kombination von benutzten Küvetten, Pipetten, Pufferlösungen, Wärmebädern, etc. insgesamt neunzehnmal gemessen. Dabei streuten die Werte zwischen 87 % und 115 % des Mittelwertes und der Variationskoeffizient betrug 9 %.

IX. EIGENE FRAGESTELLUNG

Der Polymorphismus der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität G und der zugehörige Erbgang sind bereits gut erforscht. Einerseits liegen die Häufigkeitsverteilungen einer großen Anzahl von Populationen vor, andererseits wurden eingehende Familienuntersuchungen zur Absicherung des vermuteten Erbganges durchgeführt.

S p ä r l i c h sind dagegen die Veröffentlichungen über die EDTA-stabile Restaktivität R. Außer den orientierenden Untersuchungen an fernöstlichen Stichproben von Omuro (1980) und Hieronimus (1981) sind bisher keine Ergebnisse publiziert worden.

Omuro (1980) hat die EDTA-stabile Restaktivität R nur an einem kleinen Teil seiner großen japanischen Stichprobe bestimmt. Seine Absicht war, zu zeigen, daß Gesamtaktivität G und Restaktivität R nicht korrelieren. Ausserdem vermutete er, daß die Restaktivität R normalverteilt ist. Der Vergleich zwischen den Aktivitätswerten gesunder Probanden und denen von Kranken - vor allem von Leberkranken - führte ihn zu dem Schluß, daß die Serumparaoxonase-Aktivität auch von der allgemeinen Eiweißsyntheseleistung des Organismus abhängen könnte. Dies dürfte insbesondere für die EDTA-stabile Restaktivität R gelten, für die erbliche Einflüsse nicht bekannt sind.

Auch Hieronimus (1981) fand in ihrem vietnamesischen Kollektiv für die EDTA-stabile Restaktivität R eine eingipfelige Verteilung, die gut einer Normalverteilung entspricht.

Die Häufigkeitsverteilungen sollten auch für die EDTA-stabile Restaktivität R bei verschiedenen europäischen Populationen bestimmt werden, um die noch offenen Fragen zu klären. Familienuntersuchungen sollten folgen und schließlich sollte die Höhe der Restaktivität R an Gruppen von gesunden und leberkranken Probanden verglichen werden.

M e i n e A u f g a b e war es, die Häufigkeitsverteilung der EDTA-stabilen Restaktivität R der Serumpa-raoxonase an einer griechischen Population zu ermitteln. Dazu standen mir Serumproben von 118 Personen griechischer Volkszugehörigkeit zur Verfügung. Die gewonnenen Meßdaten habe ich zusammen mit den bevölkerungsstatistischen und personenbeschreibenden Parametern der Stichprobe einer einfachen statistischen Analyse zugeführt, in der die Histogramme und Korrelationen einiger wesentlicher Parameter erstellt und berechnet wurden.

In der Ergebnisdiskussion werde ich meine Befunde im einzelnen erläutern, Deutungen versuchen und weiterführende Untersuchungen anregen.

X. P E R S O N E N B E S C H R E I B E N D E U N D
B E V Ö L K E R U N G S S T A T I S T I S C H E
D A T E N D E R G R I E C H I S C H E N
S T I C H P R O B E

1. Volkszugehörigkeit und geographische Herkunft:

Alle meine Serumproben stammten von 'Griechen'. Ich habe diese Menschengruppe rein p r a g m a t i s c h definiert: Die in Griechenland abgenommenen 68 Blutproben stammten von Personen, die in Griechenland leben, Griechisch als ihre Muttersprache sprechen, griechische Vor- und Familiennamen tragen und vermutlich von Eltern abstammen, die dieselben Voraussetzungen erfüllen.

In Deutschland habe ich 50 weitere Blutproben von 'Griechen' gewonnen: Diese Personen, die sich zu Studien- oder Erwerbszwecken in die Bundesrepublik Deutschland begeben hatten, waren ebenfalls 'Griechen' im Sinne der obenstehenden Definition.

Als 'Griechenland' wurde dabei die Republik Griechenland mit Festland und Inseln und der griechisch be-

siedelte Teil der Republik Zypern angenommen.

Abbildung 7 und Tabelle 1 zeigen, in welchen Regionen Griechenlands die von mir ausgewählten Personen ihren Wohnsitz hatten.

Ein Vergleich zwischen der Bevölkerungszahl der einzelnen Regionen und der Anzahl der darauf entfallenden Probanden wird in Tabelle 2 gezogen.

Gemäß Tabelle 2 sind also in der Stichprobe die nördlichen Regionen Griechenlands überrepräsentiert: Sie stellen 68 % der Stichprobe gegenüber 36 % der Bevölkerung. Die südlichen Regionen und Inselgebiete sind dagegen in der Stichprobe zu gering vertreten: 26 % der Stichprobe stehen 64 % der Bevölkerung gegenüber.



Abbildung 7:

Geographische Lage Griechenlands.

Herkunftsregionen meiner Probanden.

Zu den Kennbuchstaben der Regionen siehe Tabelle 1.

Zypern wurde in verkleinertem Maßstab und nach Westen gerückt gezeichnet.

Region	Name	Frauen	Männer	Gesamt
A	Thessaloniki	16	34	50
B	Nea Kariotissa	8	11	19
C	Festland, Nord	4	9	13
D	Festland, Süd	4	6	10
E	Athen	7	8	15
F	Inseln, Kreta, Zypern	2	6	8
-	Region unbekannt	-	3	3
Gesamtstichprobe		41	77	118

Tabelle 1: Herkunftsregionen meiner Probanden

Erläuterung zu Tabelle 1:

Die Blutproben mit dem Herkunftsort 'Thessaloniki' stammen zum großen Teil von Blutspendern der dortigen Blutbank; diejenigen von 'Nea Kariotissa' - einer großen Gemeinde bei Thessaloniki - wurden ebenfalls bei einer Blutspendeaktion gewonnen. Die übrigen Herkunftsorte sind überwiegend die Geburtsorte von Personen, deren Blut in Deutschland entnommen wurde. Alle Blutproben wurden rasch nach der Entnahme zentrifugiert; das Serum wurde eingefroren, in gefrorenem Zustand nach Deutschland verbracht und hier untersucht. Omuro (1980) wies nach, daß ein solches Einfrieren und Auftauen des Serums die Meßergebnisse nicht beeinträchtigt.

Region	Name	Bevölkerung		Stichprobe	
		in 1000	in %	n	in %
A	Groß-Thessaloniki	557	6	50	41
B	Nea Kariotissa	4	-	19	16
C	Festland, Nord (ohne A u. B)	2629	30	13	11
(N)	A+B+C (Nördl. Festl.-Reg.)	(3190)	(36)	(82)	(68)
D	Festland, Süd (ohne E)	1979	23	10	9
E	Groß-Athen	2540	29	15	13
(S)	D+E (Südl. Festl.-Reg.)	(4519)	(52)	(25)	(22)
(I)	F ohne Zypern (alle Inselgeb.)	1059	12	5	4
-	Griechenland, Gesamt (N+S+I)	8768	100	(112)	(94)
-	Zypern	-	-	3	3
-	Herkunftsort unbekannt	-	-	3	3
-	Stichprobe, Gesamt	-	-	118	100

Tabelle 2:

Vergleich zwischen Bevölkerungszahl und Probandenzahl
nach den Regionen Griechenlands geordnet

Bevölkerungszahlen nach dem Zensus von 1971 aus:

Trichopoulos (1974)

2. Alter und Geschlecht:

Beim Zensus des Jahres 1971 wurde eine Gesamtbevölkerung Griechenlands von 8.768.640 Menschen gezählt, die sich aus 4.280.060 Männern (= 49 %) und 4.488.580 Frauen (= 51 %) zusammensetzte (Trichopoulos, 1974). Demgegenüber hatten an den 118 Probanden die 41 Frauen nur einen Anteil von 35 %, während die 77 Männer 65 % der Stichprobe stellten.

Die jüngste Frau war 19 Jahre alt, die älteste 55 Jahre. Auch bei den Männern zählte der jüngste 19 Jahre und der älteste 55 Jahre.

Der Altersdurchschnitt betrug bei den Männern 34,2 Jahre, bei den Frauen 32,7 Jahre und in der Gesamtstichprobe 33,7 Jahre. Zum Vergleich der Altersmittelwert der Bevölkerung Griechenlands, berechnet nach den Ergebnissen des Zensus von 1971:

34,7 Jahre (Trichopoulos, 1974)

Am anschaulichsten läßt sich die Alters- und Geschlechtsverteilung eines Kollektivs in einer sogenannten 'Alterspyramide' darstellen. Abbildung 8 zeigt in einer Gegenüberstellung die 'Alterspyramiden' Griechenlands und der Stichprobe. Wie dieser Vergleich ergibt, sind in der Stichprobe anteilmäßig zuwenig Frauen vertreten, und werden die Altersgruppen der

'Kinder' und 'Greise' von der Stichprobe nicht erfaßt. Kinder und Greise waren aus meiner Fragestellung ohnehin ausgenommen, da vorerst Aussagen über erwachsene Griechen im Alter von etwa 20 bis 55 Jahren erwünscht waren.

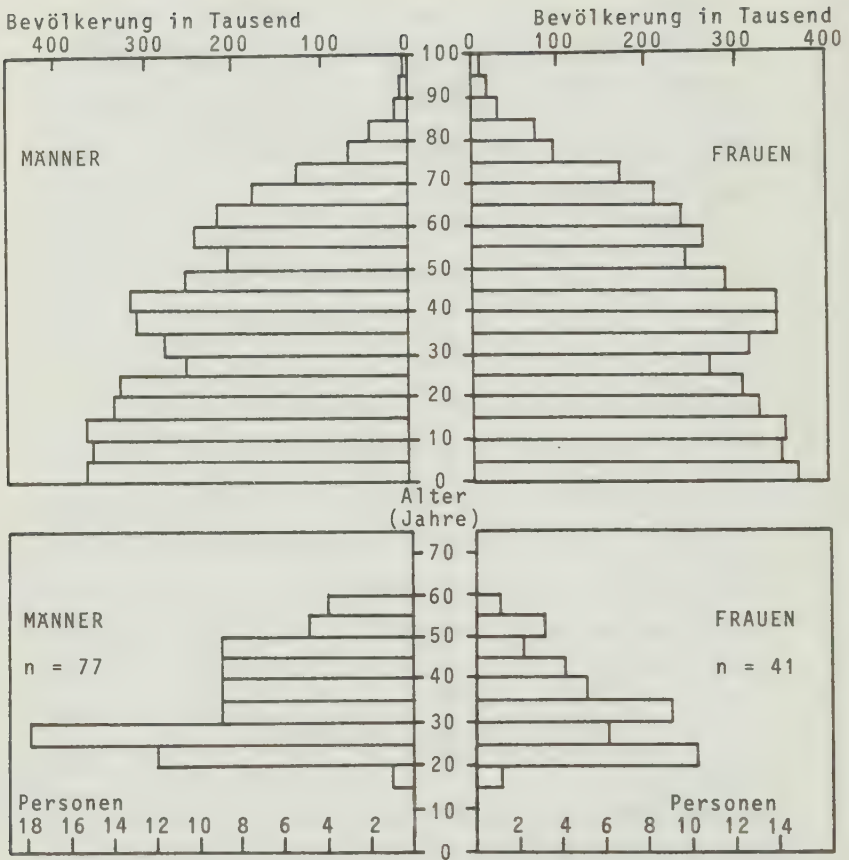


Abbildung 8:

Vergleich der Alterspyramiden von Griechenland (oben) und der Stichprobe (unten).

Alterspyramide Griechenlands aus Trichopoulos (1974)

3. Blutgruppen und Rhesusfaktoren:

Blutgruppe und Rhesusfaktor sind nur von 47 Probanden bekannt, das sind 40 % der Stichprobe. Es handelt sich dabei um alle Seren, die von der Blutbank in Thessaloniki stammen.

Die verschiedenen Blutgruppen kommen dabei in folgenden Häufigkeiten vor:

Blutgruppe	Stichprobe		Bevölkerung Griechenlands (nach <u>Boyd</u> , 1950)	
	n	%	n	%
A	21	45 %	478	40 %
B	8	17 %	172	14 %
AB	2	4 %	44	4 %
0	16	34 %	506	42 %
Gesamt	47	100 %	1200	100 %

Zum Vergleich wurde die Blutgruppenverteilung der griechischen Bevölkerung angegeben, die Boyd (1950) an 1200 Athenern bestimmt hat (zitiert nach Gessner, 1965).

Die Verteilung der Blutgruppen in der Stichprobe entspricht also angenähert der Blutgruppenverteilung in der griechischen Bevölkerung.

Von den Probanden, deren Rhesusfaktor bekannt ist, sind 40 Rh-positiv (Träger des Gens D) und 7 rh-nega-

tiv (keine Träger des Gens D). Damit bestimmt sich die Häufigkeit von rh-negativen Individuen in der Stichprobe zu 14 % und die Häufigkeit des Gens D zu 62 %.

Nach Mourant (1954) gibt es in der griechischen Bevölkerung zwischen 6,25 und 9 % rh-negative Individuen und die Häufigkeit des Gens D beträgt zwischen 70 und 75 % (zitiert nach Heberer et al., 1959).

Damit entsprechen auch die Häufigkeiten rh-negativer Individuen und des Gens D in der Stichprobe angenähert ihren Häufigkeiten in der Bevölkerung Griechenlands.

XI. EIGENE ERGEBNISSE:

VERTEILUNG DER EDTA-STABILEN

RESTAKTIVITÄT R IN DER

GRIECHISCHEN STICHPROBE

Im Anhang werden für alle 118 Probanden meine eigenen Meßwerte der EDTA-stabilen Paraoxonase-Restaktivität R zusammen mit den personenbeschreibenden Daten jeder Person (Alter, Geschlecht, Blutgruppe, Herkunftsregion) mitgeteilt. Dort sind auch die Paraoxonase-Gesamtaktivität G und die daraus berechnete EDTA-hemmbar Aktivität D angegeben.

Die Aktivität des EDTA-stabilen Paraoxonase-Isoenzym R lag bei der griechischen Stichprobe in einem Bereich von 4,8 U/l bis 52,1 U/l mit einem Mittelwert von 32,66 U/l und einer Standardabweichung von 10,49 U/l.

Diese Werte entsprechen recht gut den Verteilungskennwerten, die Hieronimus (1981) bei einer vietnamesischen Stichprobe gefunden hat.

Die Werte von Japanern scheinen etwas nied-

riger zu liegen, nämlich zwischen etwa 2 U/l und etwa 36 U/l (Omuro, 1980).

Insgesamt erfüllt die Meßwertverteilung in der griechischen Stichprobe die Erwartungen, die angesichts der Ergebnisse bei anderen Völkern gehegt wurden:

E i n G i p f e l ist im mittleren Aktivitätsbereich klar abgrenzbar.

In Abbildung 9 wird die Verteilungsfunktion der Gesamtstichprobe in Klassen zu 2 U/l wiedergegeben.

Abbildung 10 zeigt einen Vergleich der Verteilungsfunktionen von Männern, Frauen und der Gesamtstichprobe bei einer Klassenbreite von 5 U/l.

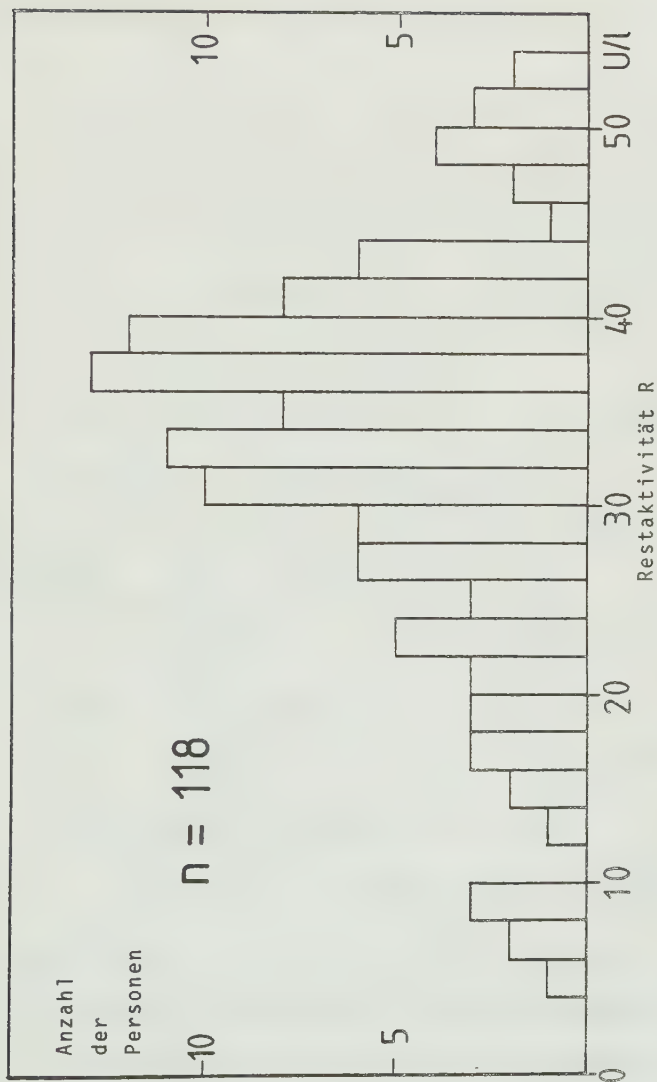


Abbildung 9: Verteilung der EDTA-stabilen Restaktivität R der Serumparaoxonase bei der griechischen Gesamtstichprobe (in Klassen zu 2 U/l).

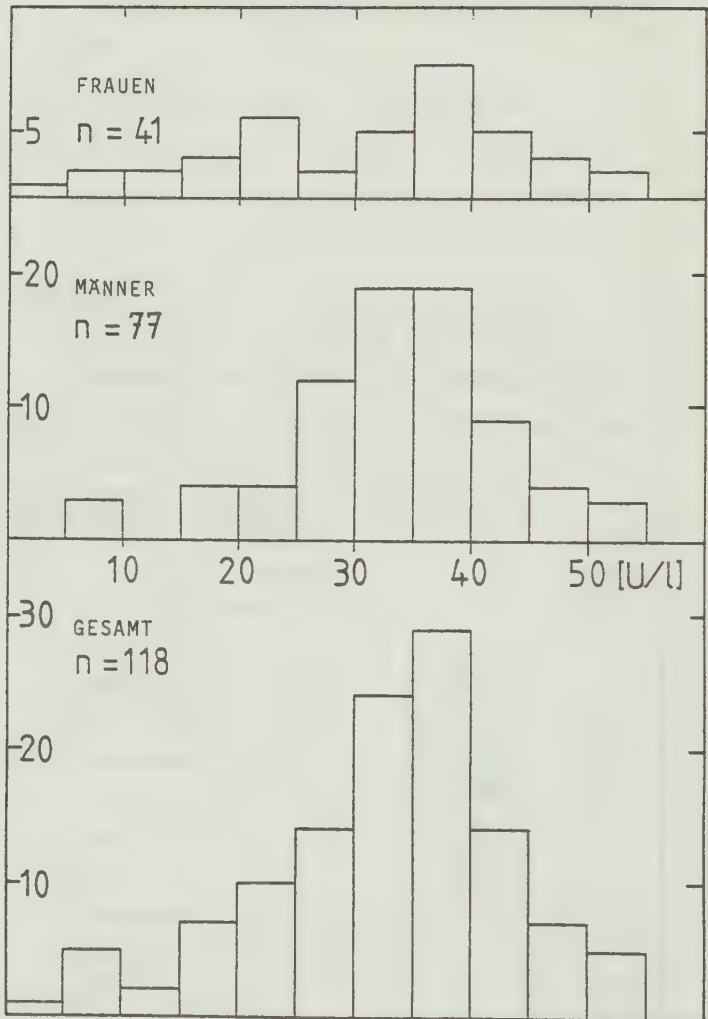


Abbildung 10: Verteilung der EDTA-stabilen Restaktivität R in der griechischen Stichprobe, verglichen für Frauen, Männer und Gesamtstichprobe (in Klassen zu 5 U/l).

XII. P R Ü F U N G V O N U N T E R S C H I E D E N

Die Verteilung des Parameters EDTA-stabile Restaktivität R wurde auf bedeutsame Unterschiede in allen abgrenzbaren Untergruppen der Gesamtstichprobe überprüft. Beim Vergleich von nur zwei Gruppen wurde dabei der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben angewendet, der auch unter dem Namen Whitney-Mann-U-Test bekannt ist. Kamen mehr als zwei Gruppen vor, so wurde eine Kruskal-Wallis-Rangvarianzanalyse vorgenommen (Clauß und Ebner, 1977; Sacher, 1980). Beide Verfahren arbeiten mit Rangplätzen und nicht mit den Meßwerten.

1. Vergleich zwischen den Geschlechtern:

Gruppe	Kriterium	n	M (U/l)	Rangsumme	Durchschn. Rang
M	Männer	77	33,31	4676,5	60,73
W	Frauen	41	31,44	2344,5	57,18
Total	Alle Seren	118	32,66	7021	59,5

$u = 0,5369$; nicht signifikant ($u_{krit} = 1,64$).

Es besteht somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Verteilungen von Männern und Frauen.

2. Vergleich zwischen den Herkunftsregionen:

Region	M (U/1)	n	Rangsumme	Durchschn.Rang
D	41,47	10	869,5	86,95
C	39,33	13	1063	81,77
E	37,37	15	1080,5	72,03
F	35,94	8	549	68,63
A	29,30	50	2329,5	46,59
B	28,20	19	778,5	40,97
Total	32,83	115	6670	58

$H = 28,43$; $df = 5$.

Signifikant bei 0,1% Irrtumswahrscheinlichkeit
($\text{Chi-quadrat}_{\text{krit}} = 20,52$).

Also sind die Unterschiede der Verteilungen der EDTA-stabilen Restaktivität R zwischen den verschiedenen Herkunftsregionen nicht zufällig.

Die einzelnen Regionen wurden deshalb noch paarweise miteinander verglichen:

Region	A	B	C	D	E	F
A	-	N	0,1%	0,1%	1%	N
B	N	-	0,1%	0,1%	1%	5%
C	0,1%	0,1%	-	N	N	N
D	0,1%	0,1%	N	-	N	N
E	1%	1%	N	N	-	N
F	N	5%	N	N	N	-

Von den fünfzehn dabei möglichen Paarvergleichen wiesen acht nichtsignifikante Unterschiede auf, einer war mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant, zwei mit 1%, vier wiesen ein Signifikanzniveau von 0,1 % auf.

Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß bei Durchführung multipler statistischer Tests innerhalb ein und derselben Meßwertreihe die globale Irrtumswahrscheinlichkeit sich mit der Anzahl der Testvergleiche multipliziert: Soll also bei 15 Tests eine Hypothese mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit überprüft werden, so muß bei jedem einzelnen Test von einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $5/15 = 0,33\%$ ausgegangen werden.

Unter diesem Gesichtspunkt sind nur vier Regionsvergleiche wirklich signifikant: Die Verteilung der EDTA-stabilen Restaktivität R unterscheidet sich bei Seren aus den Herkunftsregionen A und B (Thessaloniki und Nea Kariotissa) signifikant von Seren aus den Herkunftsregionen C und D (Festland Nord und Süd). Seren aus den Regionen E und F (Athen, Inseln, Kreta, Zypern) unterschieden sich bezüglich der Verteilung der EDTA-stabilen Restaktivität R nicht signifikant von Seren aus anderen Regionen.

Welche mögliche Ursache für diesen regionalen Unterschied verantwortlich sein könnte, soll später diskutiert werden.

3. Vergleich zwischen den Blutgruppen:

Blutgruppe	M (U/l)	n	Rangsumme	Durchschn.Rang
A	31,94	21	553,5	26,36
O	28,44	16	384,5	24,03
B	26,59	8	161,5	20,19
AB	25,00	2	28,5	14,25
Total	29,54	47	1128	24

$H = 2,25$; $df = 3$.

Nicht signifikant ($\chi^2_{krit} = 9,35$).

Die Verteilungen der EDTA-stabilen Restaktivität R unterscheiden sich also bei den vier Blutgruppen nicht signifikant voneinander.

4. Vergleich zwischen Rh-positiven und rh-negativen

Probanden:

Gruppe	M (U/l)	n	Rangsumme	Durchschn.Rang
Rh-pos	30,37	40	1006	25,15
rh-neg	24,80	7	122	17,43
Beide	29,54	47	1128	24

$u = 1,37$; ($u_{krit} = 1,64$)

Nicht signifikant.

Rh-positive und rh-negative Probanden unterscheiden sich also nicht signifikant bezüglich ihrer Verteilungen der EDTA-stabilen Restaktivität R.

5. Vergleich zwischen den in Deutschland und den in Griechenland entnommenen Blutproben:

Gruppe	Kriterium	M (U/l)	n	Rangsumme	Durchschn. Rang
DT	Blutentn.in Dtld.	37,28	50	3811,5	76,23
GR	Blutentn.in Grld.	29,26	68	3209,5	47,20
Total	Alle Seren	32,66	118	7021	59,5

$u = 4,56$; ($u_{krit} = 3,09$)

Signifikanter Unterschied mit 0,1% Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die Verteilung der EDTA-stabilen Restaktivität R in der in Deutschland entnommenen Stichprobe unterscheidet sich also signifikant von jener der in Griechenland entnommenen Blutproben. Diese statistische Signifikanz hat jedoch keinen logischen Erklärungswert, sondern kommt zufällig zustande:

In Griechenland wurden nämlich nur Proben von Probanden der Herkunftsregionen A und B gewonnen. Die Seren der Probanden aus den übrigen Regionen C, D, E und F stammen aus Blutentnahmen in Deutschland.

Unter Punkt 2. wurde bereits genannt, daß sich die Herkunftsregionen A und B von den Regionen C und D bezüglich der Verteilung der EDTA-stabilen Restaktivität R signifikant unterscheiden. Deshalb ist es nicht verwunderlich, daß die Teilstichprobe der in Griechenland entnommenen Seren - die ja nur von Probanden aus den Regionen A und B stammen - sich bezüglich der Verteilung der EDTA-stabilen Restaktivität R signifikant von dem in Deutschland entnommenen Rest der Gesamtstichprobe unterscheidet.

Der niedrigere Mittelwert der EDTA-stabilen Restaktivität R bei den in Griechenland entnommenen Seren hat also nichts mit dem Entnahmeort zu tun. Vielmehr ist er das z u f ä l l i g e Ergebnis eines ungewollten Zusammenhangs zweier Kriterien: Alle Probanden, die das Kriterium 'Blutentnahme in Griechenland' erfüllen, weisen auch eines der Kriterien 'Region A' oder 'Region B' auf. Für die in Deutschland entnommenen Proben gilt entsprechendes bezüglich der Regionen C, D, E und F.

XIII. P R O F U N G V O N Z U S A M M E N H Ä N G E N

Mögliche Zusammenhänge zwischen jeweils zwei Variablen wurden durch Errechnung von Korrelationskoeffizienten und Beurteilung des graphischen Eindrucks der zugehörigen Korrelationsdiagramme überprüft.

1. Zusammenhang zwischen Alter und Restaktivität R:

Gruppe	Kriterium	n	$r_{A1./R}$	t	df
Gesamt	Alle Seren	118	-0,20	2,20	116 S
M	Männer	77	-0,12	1,04	75 N
W	Frauen	41	-0,33	2,18	39 S
W,GR	Fr., Blutentn. in GR	22	+0,12	0,54	20 N
W,DT	Fr., Blutentn. in DT	19	-0,42	1,91	17 N
W,DT'	W,DT ohne Serum	41	18	-0,18	0,73 16 N

S : Mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit ist der Korrelationskoeffizient $r_{Alter/R}$ von 0 verschieden.

N : Der Korrelationskoeffizient $r_{Alter/R}$ ist nicht signifikant von 0 verschieden.

Die Prüfung auf signifikanten Unterschied des Korrelationskoeffizienten von 0 erfolgte mit Hilfe der Werte t und df und einer Tabelle der t-Verteilung.

Für die Gesamts Stichprobe scheint ein Zusammenhang zwischen Alter und Restaktivität R zu bestehen ($r = -0,20$). Dieser Zusammenhang muß aus der weiblichen Teilstichprobe stammen, da für die Gruppe der Männer kein signifikanter Korrelationskoeffizient vorlag ($r = -0,12$).

Die weibliche Teilstichprobe von 41 Probandinnen läßt sich in zwei Gruppen untergliedern: Jene Probandinnen, deren Blut in Deutschland entnommen wurde (Gruppe W,DT; $n = 19$), und die übrigen Frauen (Blutentnahme in Griechenland; Gruppe W,GR; $n = 22$). Für letztere Gruppe ist der Korrelationskoeffizient nicht signifikant von 0 verschieden ($r = +0,12$), für die Gruppe W,DT liegt er nur knapp unter der Signifikanzgrenze ($r = -0,42$; $t = 1,91$. Für $df = 17$ und $p = 5\%$ wäre der kritische t -Wert $t_k = 2,11$).

Läßt man aus der Gruppe W,DT nur ein einziges Serum weg, nämlich das Serum 41, so liegt der Korrelationskoeffizient bereits in einem sicher nicht mehr signifikanten Bereich ($r = -0,18$; $t = 0,73$).

Daß es gute Gründe gibt, das Serum 41 aus dieser Zusammenhangsbetrachtung auszuschließen, sollen die Abbildungen 11, 12 und 13 belegen:

Die Anordnung der Punktwolke in der Abbildung 11

läßt keinen Zusammenhang zwischen Alter und Restaktivität R vermuten. Ebenso wenig geben die anderen zwei Korrelationsdiagramme (Abbildung 12 und 13) Hinweise auf einen solchen Zusammenhang. Es fällt lediglich auf, daß die Punktwolken der Gruppen $W,GR (*)$ und $W,DT (0)$ in Abbildung 12 weitgehend verschiedene Räume im Koordinatennetz einnehmen: Die in Deutschland entnommenen Proben stammten hauptsächlich von jüngeren Probandinnen mit eher hoher Restaktivität R ; bei den in Griechenland entnommenen Proben ist das Gegenteil der Fall.

Aus der Gruppe W,DT fällt Serum 41 deutlich heraus (in Abbildung 13 umringt). Es handelt sich um einen "Ausreißer", nämlich um eine 51-jährige Frau, während die übrigen Probandinnen dieser Gruppe zwischen 19 und 37 Jahren alt waren. Dieses eine Serum trägt jedoch sehr viel zum Korrelationskoeffizienten bei: Wenn man es wegläßt, verringert sich dieser von $-0,42$ auf $-0,18$.

Die Gesamststichprobe, für die sich ein knapp über der Signifikanzgrenze liegender Korrelationskoeffizient ergab, läßt sich also in drei Teilgruppen (M; W,GR und W,DT) aufgliedern, deren Korrelationskoeffizienten jeweils nicht signifikant von 0 verschieden sind.

Folglich dürften die vermeintlich 'signifikanten' Korrelationen zwischen Alter und Restaktivität R bei der Gesamtstichprobe und bei den Frauen auf eine Inhomogenitätskorrelation zurückzuführen sein und keinen Erklärungswert haben.

Die Vermutung, es bestehe kein Zusammenhang zwischen Alter und Restaktivität R, läßt sich also aus den erhobenen Daten nicht widerlegen.



Abbildung 11:

Korrelationsdiagramm Alter/Restaktivität R für die Gesamtstichprobe.

Korrelationskoeffizient $r = - 0,20$

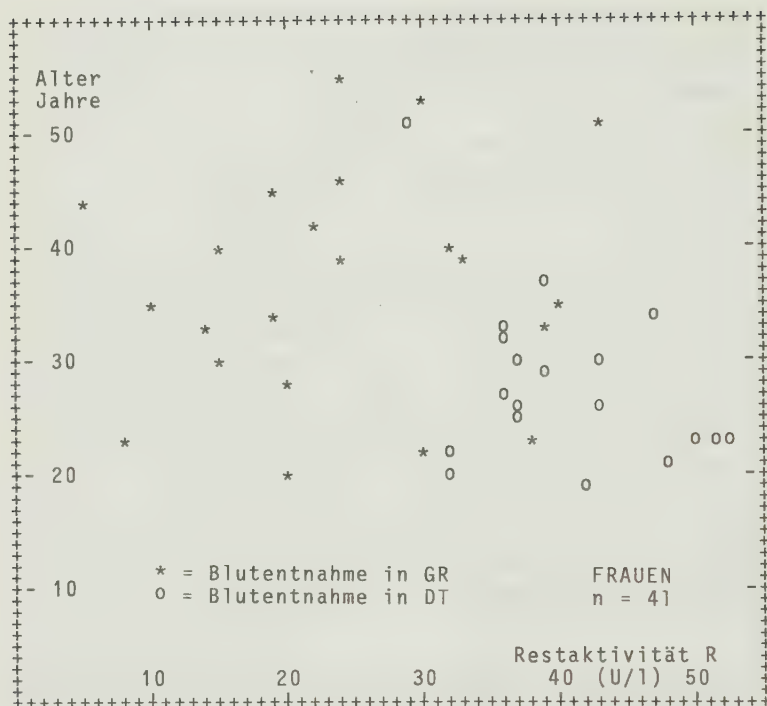


Abbildung 12:

Korrelationsdiagramm Alter/Restaktivität R für die
41 Frauen.

Korrelationskoeffizient $r = - 0,33$

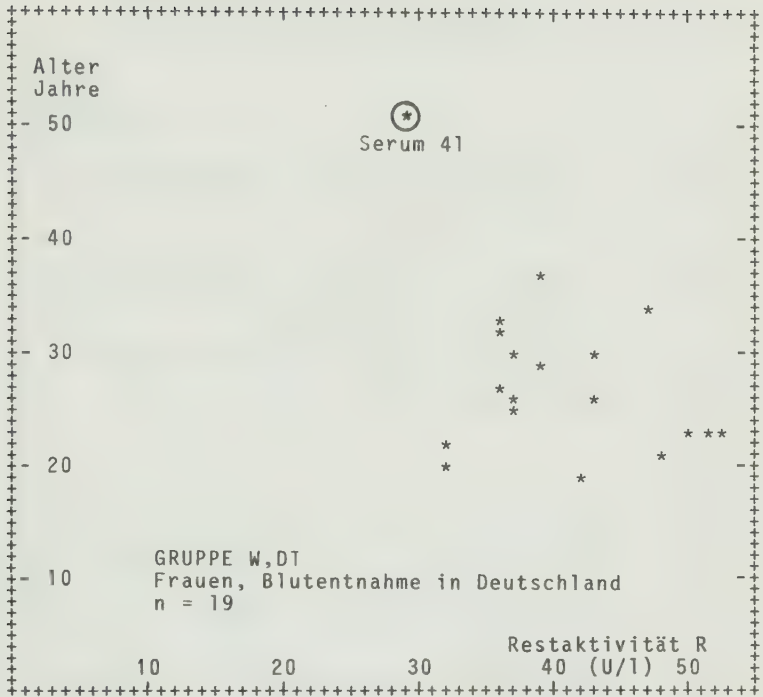


Abbildung 13:

Korrelationsdiagramm Alter/Restaktivität R für die
19 Frauen, deren Blut in Deutschland entnommen wurde.

Korrelationskoeffizient $r = -0,42$

Nach Weglassen von Serum 41 beträgt der Korrelations-
koeffizient $r = -0,18$.

2. Zusammenhang zwischen Gesamtaktivität G und Restaktivität R:

Dieser Zusammenhang wurde in drei Gruppen untersucht:

Gruppe N: Personen mit 'niedriger' Gesamtaktivität
(G unter 130 U/l)

Gruppe M: Personen mit 'mittlerer' Gesamtaktivität
(G zwischen 130 und 300 U/l)

Gruppe H: Personen mit 'hoher' Gesamtaktivität
(G über 300 U/l).

Gruppe	Kriterium	n	$r_{G/R}$	t	df	
N	$G \leq 130 \text{ U/l}$	60	+0,75	8,50	58	SS
M	$130 \text{ U/l} < G \leq 300 \text{ U/l}$	52	+0,27	1,95	50	S
H	$G > 300 \text{ U/l}$	6	-0,19	0,39	4	N

SS : Der Korrelationskoeffizient $r_{G/R}$ ist mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit von 0 verschieden.

S : Der Korrelationskoeffizient $r_{G/R}$ ist mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit von 0 verschieden.

N : Der Korrelationskoeffizient $r_{G/R}$ ist nicht signifikant von 0 verschieden.

Die zugehörigen Korrelationsdiagramme werden in den Abbildungen 14, 15 und 16 dargestellt. Eine Deutung wird nach Darstellung des Zusammenhanges zwischen hemmbarer Aktivität D und Restaktivität R gegeben.

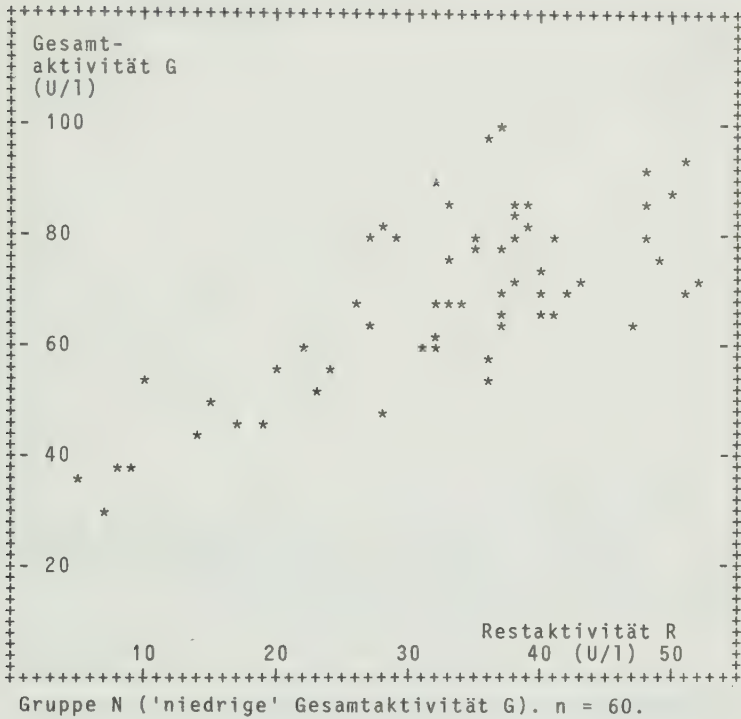


Abbildung 14:

Korrelationsdiagramm Gesamtaktivität G/Restaktivität R
für die Gruppe N (G unter 130 U/l).

Korrelationskoeffizient $r = 0,75$



Gruppe M ('mittlere' Gesamtaktivität G). $n = 52$.

Abbildung 15:

Korrelationsdiagramm Gesamtaktivität G/Restaktivität R
für die Gruppe M (G zwischen 130 und 300 U/l).

Korrelationskoeffizient $r = 0,27$

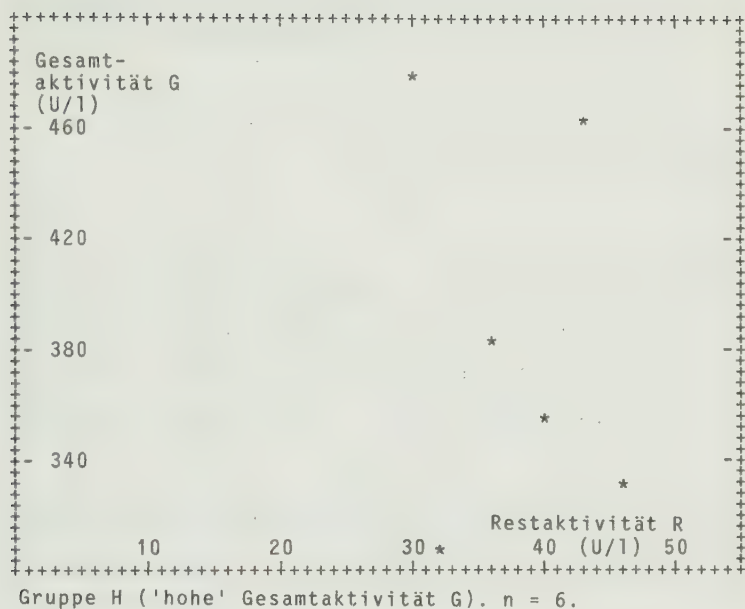


Abbildung 16:

Korrelationsdiagramm Gesamtaktivität G/Restaktivität R für die Gruppe H (G über 300 U/l).

Korrelationskoeffizient $r = -0,19$

3. Zusammenhang zwischen EDTA-hemmbarer Aktivität D
und EDTA-stabiler Restaktivität R:

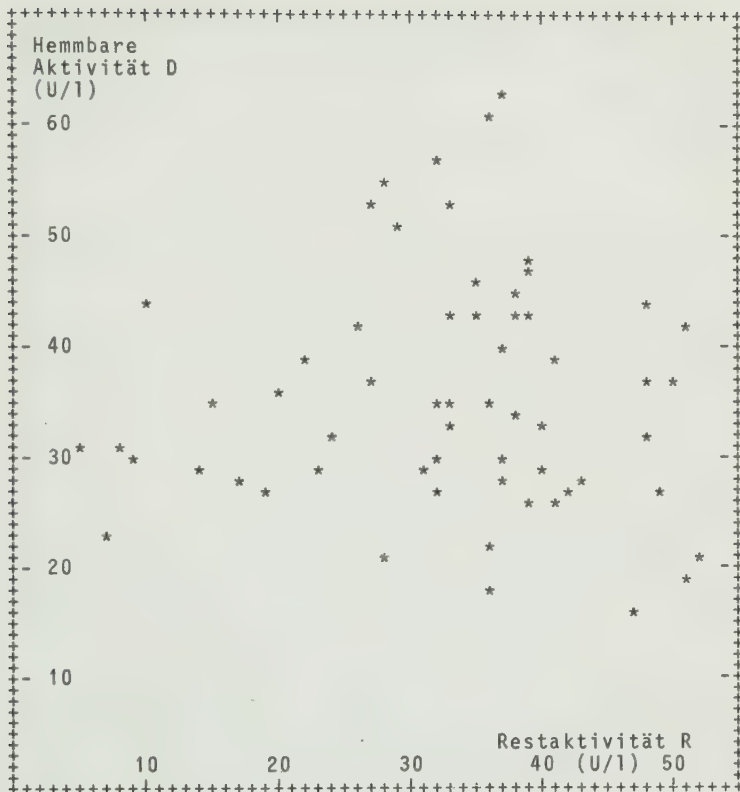
Auch dieser Zusammenhang wurde in den drei oben definierten Gruppen untersucht.

Gruppe	Kriterium	n	$r_{D/R}$	t	df	
N	$G \leq 130 \text{ U/l}$	60	+0,01	0,09	58	N
M	$130 \text{ U/l} < G \leq 300 \text{ U/l}$	52	+0,06	0,46	50	N
H	$G > 300 \text{ U/l}$	6	-0,27	0,56	4	N

N : Der Korrelationskoeffizient $r_{D/R}$ ist nicht signifikant von 0 verschieden.

Die zugehörigen Korrelationsdiagramme werden in den Abbildungen 17, 18 und 19 dargestellt.

Sowohl die Korrelationskoeffizienten als auch die Korrelationsdiagramme zeigen auf den ersten Blick, daß zwischen der EDTA-hemmbarer Aktivität D und der EDTA-stabilen Aktivität R **kein Zusammenhang** besteht.



Gruppe N ('niedrige' Gesamtaktivität G). n = 60.

Abbildung 17:

Korrelationsdiagramm Hemmbare Aktivität D/Restaktivität R für die Gruppe N (G unter 130 U/l).

Korrelationskoeffizient $r = 0,01$

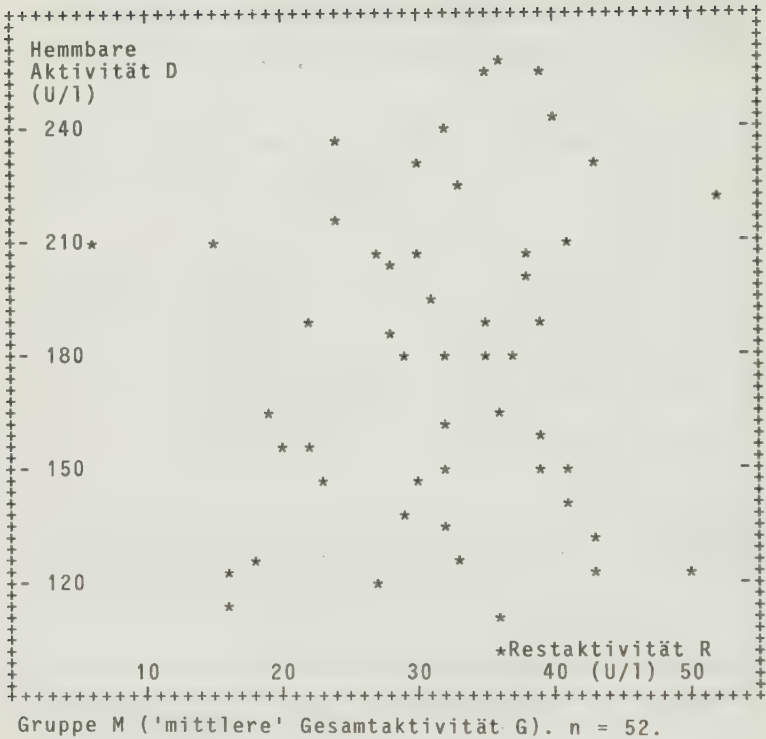


Abbildung 18:

Korrelationsdiagramm Hemmbare Aktivität D/Restaktivität R für die Gruppe M (G zwischen 130 und 300 U/l).

Korrelationskoeffizient $r = 0,06$

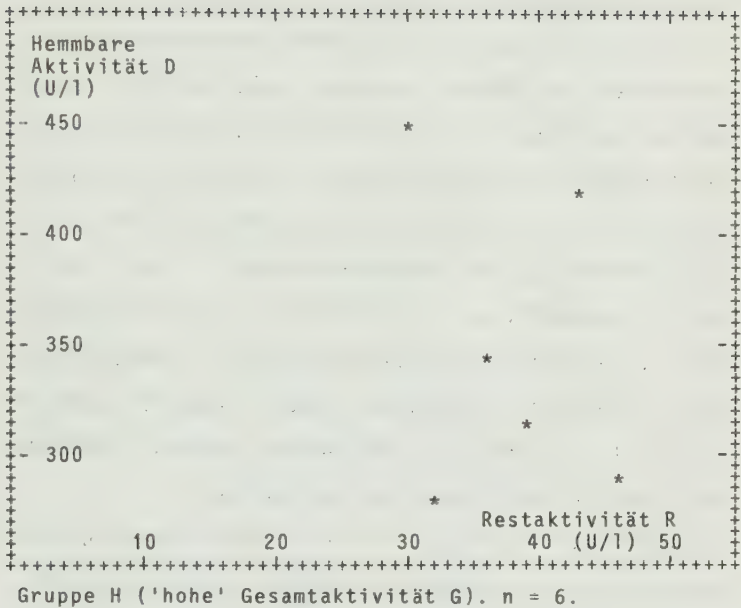


Abbildung 19:

Korrelationsdiagramm Hemmbare Aktivität D/Restaktivität R für die Gruppe H (G über 300 U/l).

Korrelationskoeffizient $r = -0,27$

Da kein Zusammenhang zwischen EDTA-hemmbarer Aktivität D und EDTA-stabiler Restaktivität R besteht, erscheint es zweifelhaft, ob die 'signifikanten' Korrelationen zwischen Gesamtaktivität G und Restaktivität R einen Erklärungswert haben. Es handelt sich nämlich um rein zahlenbedingte Korrelationen; zwischen G und R besteht ja die Summenbeziehung $G = D + R$, so daß die Restaktivität R (hauptsächlich in der Gruppe N) einen Großteil der Gesamtaktivität G ausmacht. Deshalb korrelieren auch beide Größen, ohne daß dadurch ausgesagt wäre, daß sie voneinander abhängig sind oder von einer dritten Größe bestimmt werden.

Hemmbarer Aktivität D und Restaktivität R dagegen sind mathematisch voneinander unabhängig, es besteht zwischen ihnen keine Summenbeziehung. Ihre Korrelationskoeffizienten liegen sehr nahe bei 0.

Ein ähnlicher Fall einer vermeintlich 'signifikanten' Korrelation würde sich ergeben, wenn man beispielsweise die Schulterhöhen und die Gesamtkörpergrößen einer Menschengruppe korrelieren würde. Da die Schulterhöhe den Großteil der Körpergröße ausmacht, würden beide Variablen zwangsläufig hoch korrelieren, ohne daß diese Korrelation Ausdruck einer Kausalität oder gegenseitigen Beeinflussung beider Größen wäre.

Zum Zusammenhang zwischen Gesamtaktivität G , EDTA-hemmbarer Aktivität D und EDTA-stabiler Restaktivität R läßt sich abschließend sagen, daß sich in der griechischen Stichprobe *keinerlei Hinweise* auf eine kausale *Abhängigkeit* oder gegenseitige *Beeinflussung* dieser Größen finden, und daß die gemessenen 'signifikanten' *Korrelationen* lediglich durch die *Summenbeziehung* $G = D + R$ bedingt sind. Es handelt sich dabei also um rein *formale Korrelationen*.

XIV. E R G E B N I S D I S K U S S I O N

1. Allgemeine Ergebnisdarstellung:

In einer Stichprobe von 118 Personen griechischer Volkszugehörigkeit wurde die Aktivität des EDTA-stabilen Isoenzyms der Serumparaoxonase nach der Methode von Krisch (1968) bestimmt.

Erwartungsgemäß erwies sich die Verteilung der EDTA-stabilen Serumparaoxonase-Restaktivität als eingipfelige Verteilung mit einem Mittelwert von 32,66 U/l und einer Standardabweichung von 10,49 U/l, wobei der niedrigste Wert 4,8 U/l und der höchste Wert 52,1 U/l betrugen.

Diese Verteilungsform entspricht im wesentlichen den bei anderen europäischen Völkern erhobenen Befunden.

Ein Zusammenhang zwischen Gesamtaktivität, EDTA-hemmbarer Aktivität und EDTA-stabiler Aktivität der Serumparaoxonase wurde nicht gefunden.

Ebensowenig erwies sich die EDTA-stabile Serumparaoxonase-Aktivität als altersabhängig.

Bedeutende Unterschiede zwischen den Geschlechtern, den Blutgruppen oder den Rhesusfaktorgruppen konnten nicht festgestellt werden.

Der einzige Unterschied, der gesichert werden konnte,

bestand zwischen Probanden verschiedener Herkunftsregionen. Die Probandengruppen aus den Regionen A (Thessaloniki) und B (Nea Kariotissa, ein Dorf bei Thessaloniki, Provinz Makedonien) wiesen signifikant niedrigere Mittelwerte der EDTA-stabilen Serumparaoxonase-Aktivität auf, als die Teilstichproben aus den Regionen C und D (Festland Nord und Süd).

2. Populationsgenetische Deutung:

Ursache dieser regionalen Verschiedenheit dürfte die stärkere Einmischung türkischer Vererbungsmerkmale in den Genbestand der griechischen Bevölkerung Makedoniens sein. Die griechische Bevölkerung Makedoniens war dem türkischen Geneinfluß stärker und länger ausgesetzt, als die Bevölkerung anderer Regionen Griechenlands.

Noch 1912 betrug der türkische Bevölkerungsanteil der damaligen türkisch-osmanischen Provinz Südwestmakedonien 39 % (475.000 von 1,205 Millionen). Die Türken hatten 1910 in der türkisch-osmanischen Großstadtreion Saloniki einen Bevölkerungsanteil von 42 % (482.000 von 1,13 Millionen).

Erst nach den Balkankriegen kam Makedonien mit der Hauptstadt Thessaloniki 1913 zum Griechischen König-

reich; die türkischen Bewohner flüchteten im Verlauf der folgenden Jahre in die Türkei, so daß 1926 nur mehr 0,1 % der Bevölkerung Südwestmakedoniens Türken waren (2.000 von 1,511 Millionen).

In Mittelgriechenland, auf der Peloponnes und den westägäischen Inseln, also in den Stammlanden des 1828 gegründeten Griechischen Königreiches, wurde dieser Gräcisierungsprozeß der Bevölkerung bereits etwa drei Generationen früher während des griechisch-türkischen Befreiungskrieges von 1821 bis 1828 vollzogen: 1821 lebten im Gebiet des späteren Griechischen Königreiches noch etwa 7 % Türken (63.000 von 939.000), bei der Gründung des Griechischen Königreichs (1828) waren es nur mehr 1,5 % (11.000 von 753.000) und 1839 waren die 824.000 Einwohner des Griechischen Königreichs zu 100 % Griechen. (Alle bevölkerungshistorischen Daten Griechenlands aus: Banco, 1976)

Dieser populationsgenetische Gesichtspunkt präzisiert die Vermutung, daß die EDTA-stabile Serumpaeroxonase-Aktivität eine allen Menschen gemeinsame enzymatische Grundausstattung darstelle, die nicht erblich determiniert sei (vgl. Abschnitt VI).

E r b l i c h determiniert ist offensichtlich der M i t t e l w e r t der EDTA-stabilen Serumpaeroxonase-

Aktivität in einer P o p u l a t i o n mit weitgehend einheitlichem Genbestand. Die E i n z e l i n - d i v i d u e n dieser Population weisen individuelle zufällige oder u m w e l t b e d i n g t e A b - w e i c h u n g e n vom Gruppenmittelwert auf. In diesem Zusammenhang dürfte die allgemeine Eiweißsyntheseleistung und Leberfunktion des Organismus eine besondere Rolle spielen.

3. Anregung weiterführender Untersuchungen:

Um die Stärke erblicher und umweltbedingter Einflüsse auf die EDTA-stabile Serumparaoxonase-Aktivität besser abschätzen zu können, sollten einerseits weitere Populationen, andererseits Personen mit bekannten Abstammungsverhältnissen - also am besten Eltern und ihre Kinder - und schließlich Personengruppen mit vermutlichen Schäden der Eiweißsynthese oder der Leberfunktion untersucht werden.

XV. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Häufigkeitsverteilung der EDTA-stabilen Serumparaoxonase-Restaktivität wurde in einer Population von 118 griechischen Personen bestimmt.

Meßdaten und personenbeschreibende Parameter wurden statistisch und inhaltlich analysiert.

Die Häufigkeitsverteilung wurde populationsgenetisch gedeutet, wobei erblichen und umweltbedingten Einflüssen eine Wirksamkeit zugesprochen wurde.

Im Gegensatz zur Serumparaoxonase-Gesamtaktivität, für die mehrere genetisch definierte Gruppen - meist drei - innerhalb einer Population existieren, wurde für die EDTA-stabile Serumparaoxonase-Restaktivität eine weitgehende genetische Einheitlichkeit in den Grenzen des genetischen Variationsbereichs der griechischen Population gefunden.

Weiterführende Untersuchungen zur Abgrenzung des Einflusses erblicher und umweltbedingter Faktoren wurden angeregt.

XVI. L I T E R A T U R

ALDRIDGE, W.N.:

Serumesterases: 1. Two types of esterases (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination.
Biochem. J. 53, 110-117 (1953a)

ALDRIDGE, W.N.:

Serumesterases: 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera.
Biochem. J. 53, 117-124 (1953b)

ALDRIDGE, W.N.:

Some esterases of the rat.
Biochem. J. 57, 692-702 (1954)

AUGUSTINSSON, K.B.:

Multiple forms of esterase in vertebrate blood plasma.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 94, 844-860 (1961)

AUGUSTINSSON, K.B. und G. EKEDAH:

On the specificity of arylesterases.
Acta chem. scand. 16, 240-248 (1962)

AUGUSTINSSON, K.B. und B. HENRICSON:

Some factors regulating normal arylesterase activity
of blood plasma in rats.

Acta physiol. scand. 64, 418-425 (1965)

BANCO I.:

Studien zur Verteilung und Entwicklung der Bevöl-
kerung von Griechenland.

Bonner Geographische Abhandlungen, Heft 54, Bonn, 1976

BJÖRKLUND, B., J. PAULSSON und S. EKBERG:

Curtain electrophoretic separation of phenyl acetate
hydrolysing esterases of human serum. Demonstration
of an EDTA-dependent enzyme.

Proc. Soc. exp. Biol. Med. 110, 458-463 (1962)

CLAUB, G. und H. EBNER:

Grundlagen der Statistik.

Verlag Harri Deutsch, Thun und Frankfurt/M., 1977

DUMBACH, J.:

Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen
Serumparaaxonase (EC 3.1.1.2).

Dissertation, Erlangen, 1976

ERDÖS, E.G. und L.E. BOGGS:

Hydrolysis of paraoxon in mammalian blood.

Nature 190, 716-717 (1961)

ERDÖS, E.G., C.R. DEBAY und M.P. WESTERMAN:

Activation and inhibition of the arylesterase of human serum.

Nature 184, 430-431 (1959)

ERDÖS, E.G., C.R. DEBAY und M.P. WESTERMAN:

Arylesterases in blood: Effect of calcium and inhibitors.

Biochem. Pharmacol. 5, 173-186 (1960)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., U. RABAST und H.H.

LINDORF:

Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-Cholinesterasen mit E 600 (0,0 - Diäthyl - 0 - (p-nitrophenyl) - phosphat).

Arch. Toxikol. 25, 223-228 (1969a)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., W. BAUMGARTNER,

M. PETENYI, H. BURGIS, H.H. LINDORF und H. METZNER:

Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergift-

barkeit der Serum-Cholinesterase durch E 600 und der

Aktivität des E 600-spaltenden-Enzym-Systems in menschlichen Seren.

Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 353, 217-220 (1972)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., H.H. LINDORF, M. PETENYI, M. FLOGEL, T. FISCHER und T. HILLER:

Genetisch determinierter Polymorphismus der menschlichen Serum-Paraoxonase (E C 3.1.1.2).

Humangenetik 17, 331-335 (1973a)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., M. PETENYI, M. FLOGEL, H. BURGIS, B. DIETZEL, H. NIRSCHL und O. RENNER:

Zur Spezifität der menschlichen Serum-Paraoxonase.

Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 354, 337-340 (1973b)

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., G. HOMMEL und J. DUMBACH:

On the genetics of human serum-paraoxonase (EC 3.1.1.2).

Human genetics 50, 313-326 (1979)

GESSNER, F. (Hsg.):

Handbuch der Biologie. Band IX. Der Mensch.

Konstanz 1965

HEBERER, G., G. KURTH und I. SCHWIDETZKY-ROESING:
Das Fischer Lexikon. Anthropologie.
Frankfurt/M. 1959

HECHTEL, R.:
Die Hemmung der menschlichen Serum-Paraoxonase
durch EDTA.
Dissertation, Erlangen, 1980

HIERONYMUS, C.:
Prüfung einer Korrelation zwischen EDTA-hemmbarer
und nicht hemmbarer Serum-Paraoxonaseaktivität bei
162 Vietnamesen.
Dissertation, Erlangen, 1981

HORSTMANN, H.J.:
Diagramme zur Physiologisch-Chemischen Arbeitsge-
meinschaft.
Als Manuskript gedruckt.
Erlangen, o.J. (etwa 1970)

JANDER, G. und E. BLASIUS:
Einführung in das organisch-chemische Praktikum.
S.Hirzel-Verlag, Stuttgart, 1980

KARLSON, P.:

Kurzes Lehrbuch der Biochemie.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1961

KRISCH, K.:

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenylphosphat durch menschliches Serum.

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 6, 41-47 (1968)

LOCHNER, W. und M. NASSERI:

Weitere Untersuchungen über den Eigenstoffwechsel der Lunge, insbesondere eine Freisetzung unveresterter Fettsäuren.

Pflügers Archiv ges. Physiol. 272, 180-186 (1960)

MARTON, A.V. und W. KALOW:

Inhibitors of aromatic esterase of human serum.

Biochem. Pharmacol. 3, 149-154 (1960)

MATOUSEK, J. und I. TOMECEK:

Analyse synthetischer Gifte. Theorie und Praxis der Kampfstoffanalyse.

Deutscher Militärverlag DDR, Berlin (Ost), 1965

MOUNTER, L.A. und V.P. WHITTAKER:

The hydrolysis of esters of phenol by cholinesterases and other esterases.

Biochem. J. 54, 551-559 (1953)

NEAL, R.A.:

Enzymic mechanism of metabolism of the phosphorothionate Insecticides.

Arch. Intern. Med. 128, 118-124 (1971)

OMURO, O.:

Serum-Paraoxonase-Polymorphismus in Japan.

Dissertation, Erlangen, 1980

PILZ, W.:

Definition und Methode zur Bestimmung der Arylesterasen des menschlichen Serums.

Z. Physiol. Chem. 328, 1-14 (1962a)

PILZ, W.:

Beitrag zur Kenntnis der Uneinheitlichkeit der Arylesterase I.

Z. Physiol. Chem. 328, 247-250 (1962b)

PILZ, W. und H. HÜRLEIN:

Die mögliche Rolle der Arylesterase I im menschlichen Fettstoffwechsel.

Z. Physiol. Chem. 335, 221-228 (1964)

PILZ, W., E. STELZL und J. JOHANN:

Die Arylesterasen des Kaninchenserums und ihre physiologische Funktion.

Enzym. biol. clin. 9, 97-123 (1968)

PLAYFER, J.R., L.C. ECE, M.E. BULLEN und A.P. EVANS:
Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity.

J. Med. Genet. 13, 337-342 (1976)

POORE, R.E. und R.A. NEAL:

Evidence for extrahepatic metabolism of Parathion.

Tox. Appl. Pharmacol. 23, 759-768 (1972)

RICK, W.:

Klinische Chemie und Mikroskopie.

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974

SACHER, W.:

Statistik für Benutzer programmierbarer Taschen-
rechner.

R. Oldenbourg Verlag, München und Wien, 1980

TRICHOPOULOS, D. (Hsg.):

The population of Greece.

A monograph for the World Population Year 1974.

C.I.R.C.E.D. series. Athen, 1974

ZECH, R. und K. ZÜRCHER:

Organophosphate splitting serum-enzymes in different
mammals.

Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427-433 (1974)

M E S S W E R T E A N H A N G

Erläuterung:

Ein G vor der Serumnummer gibt an, daß das Serum in Griechenland gewonnen wurde.

Die Kennbuchstaben der Regionen entsprechen jenen der Tabelle 1 und Abbildung 7.

Die Restaktivität R wird auf 0,1 U/l gerundet angegeben.

Die Gesamtaktivität G wird auf ganze U/l gerundet angegeben.

Lfd.Nr.	Serum Nr.	Region	Blutgr.	Geschl.	Alter(J.)	R (U/l)	G (U/l)
1	G 91	A	B Rh +	W	44	4,8	36
2	G 82	A	O rh -	M	23	6,4	217
3	50	A	-	M	41	7,3	30
4	G 56	A	O Rh +	W	23	8,0	39
5	44	F	-	M	22	8,5	39
6	G 89	A	A Rh +	W	35	9,6	53
7	G 38	B	-	W	33	13,8	43
8	G 36	B	-	W	40	14,6	223
9	G 27	B	-	W	30	15,4	50
10	16	-	-	M	55	16,2	132
11	G 81	A	O Rh +	M	23	16,5	139
12	G 25	B	-	M	38	17,0	45
13	G 87	A	O Rh +	M	43	18,3	145
14	G 88a	A	B Rh +	W	45	18,6	183
15	G 93	A	O rh -	W	34	18,6	46
16	G 92	A	AB Rh+	W	28	20,2	56
17	G 90	A	A Rh +	W	20	20,2	177
18	G 88b	A	A rh -	W	42	21,8	60
19	G 72	A	A Rh +	M	20	22,3	178
20	G 43	B	-	M	30	22,3	212
21	G 44	B	-	M	44	22,6	169
22	G 34	B	-	M	40	22,9	52
23	G 65	A	O Rh +	W	46	23,9	56
24	G 83	A	B Rh +	W	55	24,5	242

Lfd.Nr.	Serum Nr.	Region	Blutgr.	Geschl.	Alter(J.)	R (U/l)	G (U/l)
25	G 32	B	-	W	39	24,5	261
26	G 55	A	A rh -	M	46	25,8	68
27	30	-	-	M	54	26,6	80
28	G 78	A	A Rh +	M	36	26,6	234
29	G 49	A	B Rh +	M	22	27,1	64
30	48	E	-	M	41	27,1	148
31	G 41	B	-	M	52	27,6	48
32	G 40	B	-	M	42	27,6	233
33	45	F	-	M	26	28,2	83
34	G 26	B	-	W	39	28,2	215
35	G 52	A	A rh -	M	22	28,7	80
36	41	E	-	W	51	28,7	208
37	G 30	B	-	M	48	29,2	166
38	G 51	A	AB Rh+	M	26	29,8	262
39	G 39	C	-	M	49	30,0	481
40	G 76	A	B Rh +	W	53	30,3	178
41	G 68	A	A Rh +	W	22	30,3	239
42	32	C	-	M	21	31,2	227
43	G 42	B	-	M	47	31,4	61
44	G 86	A	A Rh +	M	20	31,4	211
45	G 71	A	A rh -	M	30	31,9	59
46	G 47	A	A Rh +	M	48	31,9	181
47	40	A	-	W	22	31,9	193
48	G 79	A	O Rh +	M	24	31,9	272

Lfd.Nr.	Serum Nr.	Region	Blutgr.	Geschl.	Alter(J.)	R (U/l)	G (U/l)
49	38	E	-	W	20	32,4	62
50	34	D	-	M	36	32,4	68
51	G 53	A	0 Rh +	M	52	32,4	89
52	G 23	B	-	W	40	32,4	167
53	17	F	-	M	30	32,4	308
54	26	C	-	M	37	33,0	259
55	23	E	-	M	55	33,1	158
56	G 80	A	0 Rh +	M	45	33,5	67
57	29	E	-	M	39	33,5	69
58	G 59	A	A Rh +	M	25	33,5	77
59	G 54	A	B Rh +	M	31	33,5	86
60	24	E	-	M	45	34,6	80
61	G 73	A	A Rh +	M	28	34,6	215
62	G 45	B	-	M	26	34,6	224
63	G 67	A	A Rh +	M	25	34,6	289
64	G 50	A	B Rh +	M	28	35,1	78
65	52	F	-	M	32	35,6	54
66	G 22	D	-	M	38	35,6	137
67	G 64	A	A Rh +	M	29	35,6	199
68	49	E	-	W	32	36,2	71
69	19	D	-	W	33	36,2	97
70	G 84	A	0 Rh +	M	21	36,2	147
71	43	-	-	M	35	36,3	58
72	53	E	-	W	27	36,3	296

Lfd.Nr.	Serum Nr.	Region	Blutgr.	Geschl.	Alter(J.)	R (U/l)	G (U/l)
73	20	F	-	M	40	36,3	382
74	G 62	A	O Rh +	M	28	36,7	64
75	51	E	-	W	30	36,7	66
76	G 46	A	O Rh +	M	51	36,7	215
77	47	A	-	W	25	37,4	78
78	11	D	-	W	26	37,4	101
79	G 58	A	O Rh +	M	28	37,7	72
80	G 48	A	A Rh +	M	31	37,7	80
81	5	C	-	M	25	38,0	238
82	G 66	A	A Rh +	W	23	38,3	247
83	G 61	A	O Rh +	M	47	38,5	84
84	G 57	A	A Rh +	M	35	38,8	82
85	G 69	A	B Rh +	M	31	38,8	87
86	28	C	-	W	29	38,8	197
87	G 21	B	-	M	53	38,8	228
88	55	C	-	W	37	38,8	292
89	G 77	A	O Rh +	W	33	39,3	66
90	18	D	-	M	43	39,3	86
91	15	E	-	M	46	39,3	189
92	13	C	-	M	25	39,3	356
93	G 31	B	-	W	35	40,4	70
94	G 85	A	O rh -	M	23	40,4	73
95	G 70	A	A Rh +	M	21	40,4	284
96	12	E	-	M	19	40,7	67

Lfd.Nr.	Serum Nr.	Region	Blutgr.	Geschl.	Alter(J.)	R (U/l)	G (U/l)
97	10	E	-	M	20	40,7	181
98	14	C	-	M	26	40,7	250
99	33	D	-	M	20	40,9	80
100	6	C	-	M	26	41,5	190
101	3	C	-	W	19	42,2	70
102	31	D	-	M	35	42,5	273
103	56	C	-	M	44	42,5	465
104	G 28	B	-	W	51	43,1	71
105	42	E	-	W	30	43,1	174
106	1	F	-	W	26	43,4	166
107	21	C	-	M	55	45,7	333
108	27	D	-	W	34	47,3	64
109	9	E	-	W	21	47,6	80
110	G 74	A	A Rh +	M	29	48,4	86
111	G 63	A	A Rh +	M	26	48,4	93
112	G 35	B	-	M	30	49,4	77
113	39	C	-	W	23	49,7	173
114	54	E	-	M	30	50,5	88
115	36	F	-	M	28	51,0	70
116	25	D	-	M	27	51,0	93
117	8	F	-	W	23	52,1	73
118	7	D	-	W	23	52,1	275

D A N K S A G U N G

Fünfundzwanzig griechische Mitbürger Erlangens ließen für meine Untersuchung unentgeltlich eine Blutentnahme über sich ergehen.

Herr Prof. Kovatsis, Toxikologisches Institut der Universität Thessaloniki, und Herr Dr. Liatsis, Direktor der Blutbank des Allgemeinen Krankenhauses Thessaloniki haben mich mit Blutspendern der dortigen Blutbank in Kontakt gebracht.

Herr Dr. C. Duhme, Institut für Biomedizin und Statistik der Universität Erlangen, beriet mich bei der Statistik.

Herr Prof. Dr. H.-B. Wuermeling gewährte mir Arbeitsmöglichkeit an einem Laborplatz seines Institutes und übernahm das Korreferat.

Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt hat mir das Thema dieser Arbeit überlassen und mir ihre Fertigstellung stets mit großer Hilfsbereitschaft erleichtert.

Ihnen allen möchte ich an dieser Stelle für ihr freundliches Entgegenkommen und ihre tatkräftige Hilfe recht herzlich danken.

L E B E N S L A U F

Am 20.3.1952 wurde ich in Obertraubling, Landkreis Regensburg, als zweites Kind des Verwaltungsangestellten Alois Heimler und seiner Ehefrau, der Schneidermeisterin Aloisia Heimler, geborene Haubenwallner, geboren. Vom 4. bis 6. Lebensjahr besuchte ich den Kindergarten in Obertraubling. Vier Jahre Volksschule in Niedertraubling schlossen sich an. 1962 wurde ich an das Albertus-Magnus-Gymnasium in Regensburg geschickt, wo ich im Juni 1971 die Reifeprüfung des Neusprachlichen Zweiges ablegte.

Das Studium der Humanmedizin begann ich zum WS 1971/72 an der Universität Ulm; dort bestand ich im Sommer 1972 das Vorphysikum, um anschließend an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen überzutreten.

Das Physikum legte ich im Herbst 1973 und die Ärztliche Prüfung im April 1978 an der Friedrich-Alexander-Universität ab.

Am 19.5.1978 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Vom WS 1973/74 bis zum SS 1978 habe ich an der Universität Erlangen auch noch das Fach Psychologie studiert und am 30.11.1978 den mündlichen Teil der Di-

plomhauptprüfung in diesem Fach abgeschlossen.

Nach einer kurzen Tätigkeit im Kreiskrankenhaus Neustadt/Aisch zur Jahreswende 1978/79 war ich Assistenzarzt der 3. Medizinischen Klinik Nürnberg vom Januar 1979 bis März 1980.

Meinen Wehrdienst leistete ich von April 1980 bis Juni 1981 bei der Deutschen Luftwaffe in Fürstentfeldbruck, Sardinien und Lagerlechfeld als Truppenarzt.

Zur Zeit bin ich Assistenzarzt der Städtischen Nervenkl. in Bamberg und befinde mich in Weiterbildung zum Nervenarzt.

Druck: Offsetdruckerei Karl Döres, 8520 Erlangen, Jägerstr. 3, Inh. B. Lengenfelder